This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

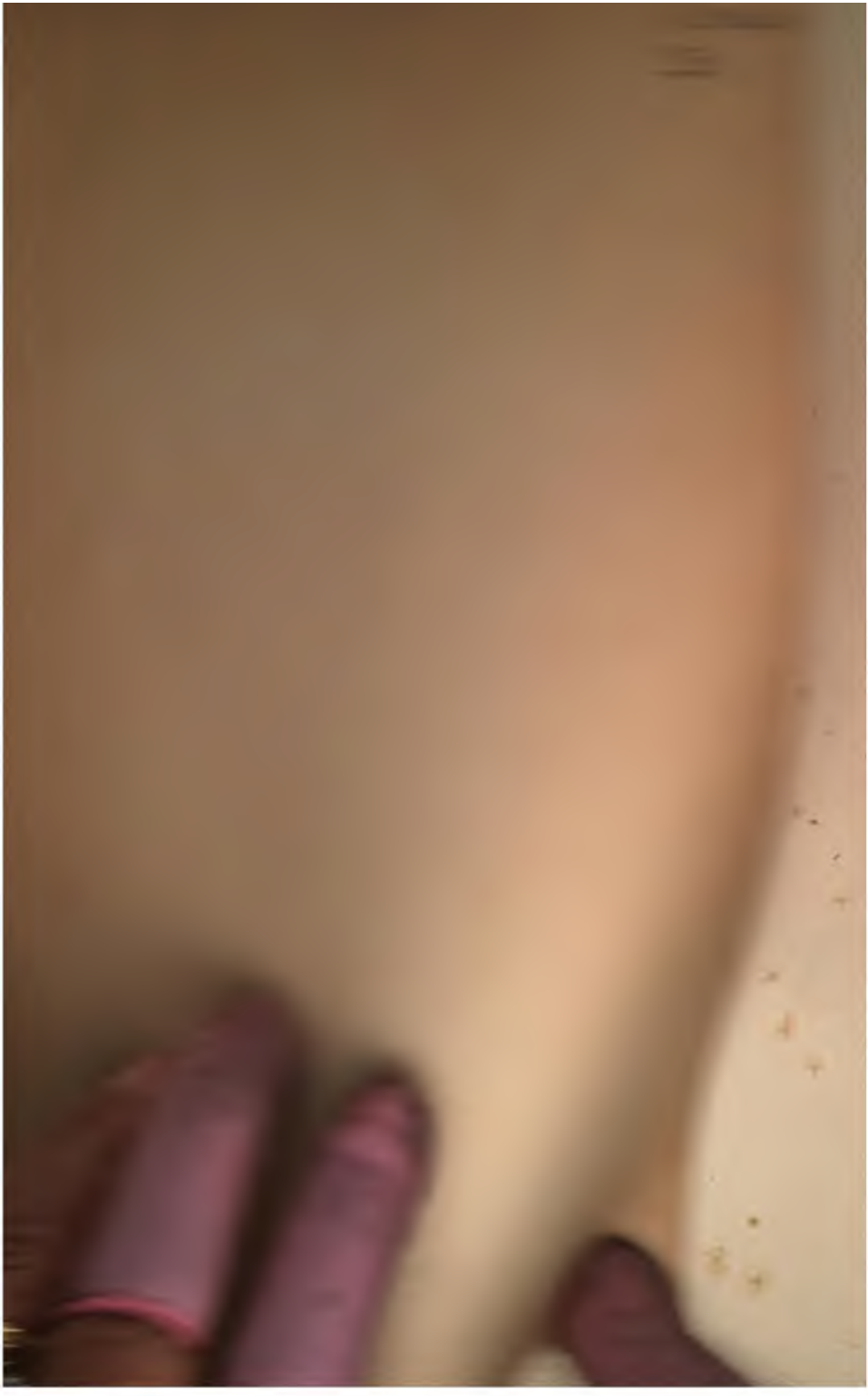
Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0376 5848

(4.80)
3.20

LANE
MEDICAL LIBRARY
Seidel Collection
HISTORY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES



Recensions-Exemplar.

Die

Geschichte der Diphtherie.

Mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre.

Von

Stabsarzt Prof. Dr. Behring.

Leipzig.
Verlag von Georg Thieme.
1893.

61575

LANE LIBRARY

B 42
1893

Vorwort.

Die Diphtherie ist im Laufe der letzten 50 Jahre eine *ständige* Krankheit der europäischen Länder geworden, und erfahrene Beobachter schliessen sich der Ansicht *Henoch*'s an, welcher es für unbestreitbar hält, „dass die Diphtherie sowohl in Bezug auf Frequenz, wie auf Malignität in einer fortwährenden Steigerung begriffen ist".

Ueber ihre Häufigkeit speciell im Kindesalter kann man sich ein ungefähres Bild aus folgenden Zahlen machen, die sich aus Angaben der Preussischen Statistik herausrechnen lassen.

Man kann danach annehmen, dass bei 10000 im ersten Jahre stehenden Kindern die allgemeine Sterblickkeit den fünften Theil ausmacht; von 10000 1 bis 2 Jahre alten Kindern stirbt der 14. Theil, von 10000 2—3 Jahre alten der 25. Theil, von 10000 3—5 Jahre alten der 40. Theil, von 10000 5—10 Jahre alten der 100. Theil, von 10000 10—15 Jahre alten nur noch der 240. Theil.

Unter den Ursachen für die so hohe Sterblichkeit im *ersten* Lebensjahre figuriren hauptsächlich „Krämpfe", demnächst „angeborene Lebensschwäche", dann kommen „Atrophie", „Keuchhusten" und erst in fünfter Reihe „Diphtherie und Croup". Im 2. Lebensjahre stehen „die Krämpfe" noch obenan; die Diphtherie aber rückt an die zweite Stelle, indem von den 1—2 Jahre alten, ins-

gesammt sterbenden Kindern ihr etwa der 6. Theil zum Opfer fällt. Vom 3. bis 5. Lebensjahre aber ist die Diphtherie die am meisten mörderische Krankheit; mehr als der vierte Theil der Todesfälle wird in diesem Alter durch sie verursacht; es sterben von 10000 2—3 Jahre alten Kindern rund 400, davon an Diphtherie allein über 100; an zweiter Stelle stehen „Krämpfe" mit 47, dann Scharlach mit 44, dann kommt „Atrophie" mit 32, Masern mit 24, Keuchhusten mit 23, Tuberculose mit 13 u. s. w. Für die im 3. bis 5. Jahr stehenden Kinder, von welchen unter 10000 ca. 240 sterben, kommt aber auf die Diphtherie fast der dritte Theil der Sterbefälle (über 70); die anderen Krankheiten, wie Krämpfe (15), Atrophie (12), Keuchhusten (10), Tuberculose (7), treten da alle weit zurück; und Scharlach (35) und Masern (13), die jetzt ihre relativ höchste Frequenz haben, erreichen auch zusammen noch lange nicht die Mortalitätsziffer der Diphtherie. Auch vom 5. bis 10. Jahre dominirt noch die Diphtherie, wird dann aber in den späteren Lebensjahren immer weniger gefährlich.[1])

Wir sehen also, wie die Gefahr der Eltern, ihre Kinder bis zum Eintritt in die Schulzeit zu verlieren, vom dritten Jahre ab hauptsächlich durch die Diphtherie bedingt wird, und dass die Angst der Mütter vor dieser schrecklichen Krankheit nur zu sehr gerechtfertigt ist. Sind es doch gerade die Jahre des kindlichen Lebens, in denen das erwachende Geistesleben anfängt, am meisten den Angehörigen Freude zu machen, in denen die Sorge um den Verlust durch Ernährungsstörungen mehr und mehr zurücktritt und die Hülflosigkeit der Kleinen gerade einem frischen fröhlichen Gedeihen und

[1]) S. *A. Gärtner*, Ueber die Erblichkeit der Tuberculose S. 148 und 149 (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. K. Bd. XIII. 1893).

der schönsten Bethätigung der körperlichen und psychischen Functionen Platz gemacht hat!

Es wird nur nöthig sein, den Beweis zu liefern, dass wir nicht rathlos und mittellos der Diphtherie gegenüber stehen, sowohl was ihre Heilung betrifft, wie ihre Verhütung, um in den weitesten Kreisen Unterstützung zu finden für das Bestreben, derselben Herr zu werden und sie zu einer ebenso seltenen Todesursache werden zu lassen, wie das schon jetzt für die Pocken erreicht ist.

Dieser Beweis aber *kann,* wie ich muthig behaupten darf, geliefert werden.

Die Diphtherie ist eine vermeidbare Krankheit.

Bretonneau, dessen Leistungen bei der Darstellung der Geschichte der Diphtherie uns noch eingehend beschäftigen werden, hat das schon erkannt, und in seiner Publication aus dem Jahre 1855, von der ich die Einleitung dieser meiner Arbeit vorangestellt habe, hat er in beredten Worten seiner Ueberzeugung Ausdruck gegeben.[1])

Wir haben gegenwärtig aber ein viel grösseres Recht, als Bretonneau, darauf zu hoffen, dass die Diphtherie zu einer ungefährlichen Krankheit gemacht wird, nachdem wir in dem Blutserum diphtherieimmunisirter Thiere ein Mittel besitzen, mit Hülfe dessen wir im Stande sind, noch viel einfacher, sicherer und in weniger bedenkenerregender Weise einen individuellen Krankheitsschutz gegenüber der Diphtherie den Kindern zu gewähren, als das für die Pocken der Fall ist.

Es war ursprünglich meine Absicht, die Auseinandersetzungen über diesen Gegenstand mit der Mittheilung

[1]) Im Text ist fälschlich die Jahreszahl *1885* statt *1855* stehen geblieben.

meiner *experimentellen* Ergebnisse zu beginnen, die bei meinen blutserumtherapeutischen Arbeiten der letzten Jahre gewonnen sind.

Ich halte es jedoch für zweckmässiger, denselben einen geschichtlichen Ueberblick über die Entwicklung der Lehre von der Diphtherie vorauszuschicken, um später es nicht nöthig zu haben, immer von Neuem gegen Vorurtheile und falsche Anschauungen ankämpfen zu müssen, die in sich selbst zusammenfallen, wenn man die Geschichte der Diphtherie kennen gelernt hat.

Sollte der Leser finden, dass die Litteratur in einiger Vollständigkeit auf Grund des Studiums der Originalarbeiten von mir berücksichtigt ist, dann will ich nicht verschweigen, dass mir die Einsicht in dieselben verhältnissmässig leicht gemacht worden ist.

Der Geh. Med.-Rath Prof. *G. Lewin* hat mit einer Sorgfalt die Arbeiten über Diphtherie, Croup und Angina, welche seit *Bretonneau* veröffentlicht sind, in seiner Bibliothek gesammelt und geordnet, die kaum eine gelegentliche Mittheilung in medicinischen und politischen Zeitungen sich entgehen liess, wenn sie des Aufhebens werth war; deutsche und französische Dissertationen sind von ihm in unübersehbarer Fülle gesammelt. Von wichtigeren Monographien aber dürfte ihm kaum eine entgangen sein.

Alle seine im Laufe von über 40 Jahren mühsam gesammelten Bücher und Aufsätze standen mir durch das Entgegenkommen des Geh. Rath *Lewin* zur Verfügung.

Ich verfehle nicht, dafür auch an dieser Stelle ihm meinen Dank abzustatten.

Inhaltsangabe.

Seite

I. Offener Brief an die Herren Blache und P. Guersant. Von P. Bretonneau (1855) 3

II. Historisch-kritische Uebersicht über die epidemiologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen 15

III. Die Geschichte der ätiologischen Untersuchungen 57

IV. Historisch-kritische Uebersicht über die klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen betreffend die Heilung und Verhütung der Diphtherie 99

V. Die wissenschaftlichen Voraussetzungen der Blutserumtherapie 136

VI. Aufzählung und Classificirung der bisher bekannt gegebenen Methoden der Diphtherie-Immunisirung 147

VII. Von den Bedingungen, unter welchen die Immunisirung gegenüber der Diphtherie sich vollzieht 164

VIII. Das Diphtherieheilserum und seine Eigenschaften. . . . 182

Schlusswort zum geschichtlichen Theil 197

Die Geschichte der Diphtherie.

I.

Offener Brief an die Herren Blache und P. Guersant. Von P. Bretonneau (Arch. génér. 1885 Januar-Heft).

„Seitdem die Diphtherie mehr und mehr endemisch in Paris geworden ist, hat man nicht wenige Fälle von sehr schnell verlaufenden diphtherischen Infectionen zu beklagen gehabt, welche ohne Larynxstenose tödtlich endeten.

Es sind jetzt 34 Jahre her, dass die „maligne Angina" (zur Gangrän neigende Form der Rachendiphtherie) nach Tours eingeschleppt durch die Vendée-Legion, dort in wenigen Monaten 60 Personen von jedem Lebensalter, besonders aber viele Kinder dahinraffte. Angetrieben durch das mächtige Interesse, welches solche unerwarteten schlimmen Ereignisse hervorrufen, und durch den Wunsch, einen besseren Einblick in dieselben zu bekommen, nachdem ich sie zuerst nur unvollkommen und flüchtig erschaut, getrieben ferner durch eine Wissbegierde, die mir keine Ruhe liess, machte ich mich daran, auf's eifrigste die periodischen Zeitschriften Frankreichs und Englands zu lesen, sowie allerlei alte Bücher, die ich mir kaufte und lieh, und endlich alles, was überhaupt über das Auftreten dieser schrecklichen Geissel des Menschengeschlechtes bis in die fernst gelegenen Jahrhunderte geschrieben war.

Aber ich muss gestehen, dass in meiner umfangreichen Sammlung alter Bücher Originalarbeiten nicht übermässig zahlreich waren; Bücherschreiber haben wenig Geschmack an Specialarbeiten, und es kommt ihnen mehr auf das Wahrscheinliche an als auf das Wahre.

Indessen soviel ging doch aus meinen Studien schon hervor, dass die ägyptische Krankheit (*Bretonneau*'s „Diphtheritis") jedes Mal, so oft sie irgendwo auftrat, die Bevölkerung und die Aerzte in Schrecken versetzte, alle Betroffenen tödtete, bis die therapeutischen Maassnahmen des *Aretaeus*, die aber immer wieder vergessen wurden, mit grösserem oder geringerem Geschick zur erneuten Anwendung gelangten.

Sicherlich wird durch Augenzeugen der fürchterlichen Epidemieen des 16. Jahrhunderts, welche von Spanien und Sicilien aus unseren Erdtheil überflutheten und später in Amerika anlangten, wo auch *Washington* am Croup gestorben ist, eine Schilderung dieser schreckenverbreitenden Krankheitszüge entworfen sein, und ohne Zweifel liegen Beschreibungen dieser Epidemieen vergessen irgendwo in einem verborgenen Winkel. Aber nur bei Leuten, die selber mit Aufmerksamkeit eine gleiche Sache verfolgen, findet die achtsame Beobachtung Anderer einen Widerhall, und wo giebt's jetzt wohl Interesse und Verständniss dafür? Sicher nicht bei uns, wo allerlei verderbenbringende Uebel die volkreichen Städte verwüsten und die Aufmerksamkeit von jenen Zeiten ablenken.

Indem ich nun Sie, mein lieber *Blache*, Sie und die Ihrigen im Auge habe, welche den Gefahren heimtückischer Ansteckung ausgesetzt sind, einer Ansteckung, die entweder überhaupt geleugnet oder nicht richtig verstanden wird, fühle ich das Bedürfniss, die Vorsichtsmaassregeln Ihnen mitzutheilen, die ich am meisten wirksam gefunden habe.

Ich will Ihnen meine Ueberzeugungen nicht aufdrängen, aber wenigstens den Versuch will ich machen, ob Sie sich denselben anschliessen wollen.

Leider geht's uns hier, wie auch in anderen Dingen, in welchen die mit Vorurtheilen erfüllte Zeit im Widerstreit mit der Wahrheit und Wirklichkeit steht: *Mit allen Mitteln sucht man den Glauben an die Uebertragbarkeit der Krankheit den Leuten zu rauben.*

Wenn ich auf diesen Puukt eingehe, so will ich für meine Ueberzeugung von dem Vorhandensein einer solchen nicht auf Deductionen mich einlassen, sondern Thatsachen anführen; und das wird mir besser gelingen, wenn ich von der Uebertragbarkeit der *Pocken* ausgehe, bei welcher Infectionskrankheit das Studium der Contagiosität weiter vorgeschritten ist, als bei der Diphtherie.

Die Impfung gegen die Pocken, welche in der Mitte des 18. Jahrhunderts aus dem Orient bei uns eingeführt wurde, ist bald in mehreren Staaten Europas, besonders aber in England, allgemeiner angewendet worden und gab die Veranlassung zu *Jenner*'s Entdeckung. Die Pockenimpfung wird danach zu einer Modesache und erregt als solche allgemeine Aufmerksamkeit. Verschiedene Arten der Ueberimpfung werden gerühmt, studirt, verglichen, angenommen, verworfen; aber nur in geringem Grade dient die Wirklichkeit als Führer für das Vorgehen der einzelnen Aerzte.

Meist werden die Bedingungen für die Uebertragbarkeit schlecht verstanden; es werden Impfungen von Arm zu Arm, Pockenübertragung durch Zusammenliegen Gesunder mit Pockenkranken in einem Bett vorgenommen, während andere Aerzte die auf Pockenpusteln sich bildenden trockenen Krusten zerreiben und damit die Kinder bepudern, nachdem sie für die Haftbarkeit des Infectionsstoffes in geeigneter Weise vorbereitet sind.

Vielfach glaubte man in jener Zeit an spontan auftretende Pocken, und dieser Glaube ist noch immer nicht vollständig ausgelöscht. Man glaubte auch an einen Krankheitskeim, welchen schon bei der Geburt der später krank werdende Mensch mitbekomme. (Solch' ein Keim müsste sich dann Zeit lassen, bevor er sich entwickelt und in Action tritt!) Man nahm an, dass der Ausbruch der Pocken ein Reinigungsprocess sei (Despumation), welcher von Zeit zu Zeit zum Wohle des Individuums sich vollziehe. Ja man hat sich mit der Meinung des arabischen Arztes *Rhasez* befreundet, nach welchem das noch mit dem Menstrualblut behaftete Kind einer solchen Reinigung bedürfe.

Heutzutage, nach all' diesen scholastischen und akademischen Hirngespinnsten, wird die Contagiosität der Pocken kaum mehr angezweifelt. Jetzt weiss man, dass die Pocken, wie so viele andere epidemische Krankheiten, sich nur durch Uebertragung fortpflanzen, mögen sie nun sporadisch auftreten oder eine ganze Bevölkerung ergreifen; und man weiss, dass die Uebertragbarkeit so gross ist, dass sie auf Pistolenschussweite sich noch vollziehen kann. Seitdem durch die Schutzpockenimpfung das ungehinderte Umsichgreifen der Pocken verhindert ist, konnte diese Thatsache in unzählig vielen Fällen so sicher wie in einem Experiment, dessen Beweiskraft den strengsten Anforderungen genügt, constatirt werden; man weiss, dass Leute, die an einem genau bekannten, isolirten Pockeninfectionsherde sich ansteckten, von der gleichen Krankheit nach einem Incubationsstadium von bestimmter Dauer befallen wurden; das kann Jeder erkennen, der überhaupt im Stande ist, zu beobachten.

Darauf beschränkt sich aber nicht die Ansteckungskraft des Pockeninfectionsstoffes. Er kann im Uterus einer schwangeren Frau, die während ihrer Schwanger-

schaft sich viel mit Pockenkranken abgegeben hat, ohne selber pockenkrank zu werden, den Fötus befallen. Wie geht hier die Uebertragung vor sich? Je mehr man sich in die Entstehungsbedingungen einer Ansteckung vertieft, um so dunkler wird das Problem. Hier muss das ansteckende Princip doch in der Luft vorhanden gewesen, es muss in der Luft fein vertheilt und in Folge dieser feinen Vertheilung abgeschwächt (atténué) worden sein, dann muss es die verschiedenen Gewebsschichten passirt haben und ist in dem Gewebe dem dort stattfindenden Stoffwechsel und im Respirationsapparat der Bluteinwirkung unterworfen gewesen. Trotzdem, durch nichts wurde es aufgehalten, durch nichts unwirksam gemacht; es kam schliesslich doch zur Wirkung. Obwohl der Fötus eine ganz andere Art der Circulation besitzt, als der mütterliche Organismus, obwohl er nur in der Anlage die Merkmale des Säugethiertypus zeigt, nicht athmet und eigentlich nur wie ein Fisch lebt, schwimmend in der Amniosflüssigkeit, ist doch das Virus bis zu ihm durchgedrungen.

Zwei Fälle von Pocken beim Fötus, ohne Erkrankung der Mutter, sind sehr sorgfältig beobachtet von *Mead*, drei andere durch das Impfcomité in Paris (Secretär *Husson*), ein sechster Fall wiederholte sich im Jahre 1827 in *Tours*: Eine arme Frau kam rechtzeitig nieder mit einem Knaben; das Gesicht und die übrige Körperoberfläche waren besät mit Pockenpusteln, die eine dem vierten Tage der Entwicklung entsprechende Ausbildung zeigten; unter meinen Augen schritt die Entwicklung weiter vor und vollzog sich in typischer Weise. Auf's sorgfältigste untersuchte ich die Pusteln; sie zeigten alle Charaktere der Hautpocken, trotzdem die Haut zur Zeit des Entstehens derselben von einer Flüssigkeit umspült war; die Pusteln sprangen hervor (étaient saillantes) und zeigten deutliche Convexität (bombées et non ni-

vellées), wie das der Fall ist bei solchen Pusteln, die sich auf den Schleimhäuten entwickeln. Der Knabe wuchs heran und dient jetzt beim Militär.

Ich habe, um von der Contagiosität der *Diphtherie* zu reden, weit ausgeholt, aber die bei der alten *egyptischen* Infectionskrankheit (Diphtherie) zu beobachtenden Thatsachen sind so eigenartig und seltsam, dass zur Vermehrung ihrer Glaubwürdigkeit es vielleicht ganz gut sein dürfte, dass man beglaubigte Beispiele von *unerklärlichen*[1]) Thatsachen (prodiges) bei einer anderen Infectionskrankheit vor Augen hat.

Das Pockenvirus kann durch die Luft transportirt werden; aber wir müssen weiter hinzufügen, dass ihm auch ein anderer und weit greifbarerer Uebertragungsmodus zukommt, nämlich durch den getrockneten Pusteleinhalt, dessen Ansteckungsfähigkeit sich ausserordentlich lange erhält. *Tissot* konnte sich für seine Impfungen mit Erfolg eines Fadens bedienen, den er mit Variolaeiter imprägnirt hatte, indem er ihn durch eine Pustel hindurchzog, und welchen er drei Monate lang ohne besondere Cautelen in einem Buche aufbewahrt hatte. Die Abnahme von Pusteleiter Seitens der Impfärzte hat

[1]) Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse sind die oben von *Bretonneau* berichteten Thatsachen, betreffend das Befallenwerden des Fötus von Pocken, ohne dass die Mutter an den Pocken erkrankt, nicht mehr ganz unerklärlich. Wir wissen, dass unter Umständen ein Individuum Immunität gegen sehr gefährliche Infectionskrankheiten erlangen kann, und dass die Immunität dann bedingt wird durch eine specifisch-chemische Veränderung des Blutes. Gerade die besonderen Verhältnisse der Blutcirculation des Fötus, auf welche *Bretonneau* hinweist, und die besonderen, vom Organismus der Mutter verschiedenen individuellen Eigenschaften des Fötus, die eine grössere Empfänglichkeit desselben für die Pockenerkrankung bedingen, machen es uns verständlich, dass das Pockenvirus die Blutbahn des mütterlichen Organismus passiren kann, ohne an denselben deutliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, während der weniger widerstandsfähige, d. h. leichter empfängliche fötale Organismus mit typischem Kranksein auf das Virus reagirt.

gleichfalls in zahllosen Fällen die grosse Haltbarkeit der ansteckenden Kraft von Pusteleiter bei der Conservirung bewiesen.

Wenn ich dies besonders betone, so geschieht das deswegen, weil gerade diese Art der Pockenübertragung es ist, die für die Uebertragung der Diphtherie in Frage kommt; denn die Uebertragung durch die Luft kommt ei der Diphtherie nicht vor.

Unzählige Fälle sprechen dafür, dass Krankenpfleger keine Diphtherie bekommen, ausser wenn Absonderungsproducte von Diphtheriekranken in directen Contact mit ihrer Schleimhaut in succulentem oder succulent gewordenem Zustande (membrane muqueuse molle ou amollie) gelangt oder mit der äusseren Haut an einer von der Epidermis entblössten Stelle. Kurz zur Uebertragung der egyptischen Krankheit bedarf es einer wirklichen Einimpfung. Seit dem Jahre 1818 beweisen die in dem Departement d'Indre-et-Loire entstandenen Epidemieen auf's deutlichste, dass die atmosphärische Luft *nicht* eine Diphtherieinfection vermitteln kann. Durchaus einwandsfreie und beweisende Thatsachen sind in dieser Richtung durch sorgfältige Beobachtung gesammelt und der Wissenschaft überliefert an sehr kleinen Ortschaften. Die Beobachter konnten hier jede Einzelheit notiren, den Tag, ja die Stunde der Einschleppung der Krankheit, ihren Sitz, ihr Uebergreifen von einer Familie auf die andere, die Bedingungen, unter welchen die Weiterwanderung sich vollzog, ihre Uebertragung auf einzelne Häusergruppen (hameaux) und andere Ortschaften, unter Angabe der Entfernungen und der Jahreszeiten, in denen all' das eintrat. In dieser Beziehung verdanke ich besonders dem Dr. *Henri Brault*, Arzt in Beaumont-la-Ronce, zahlreiche und sehr werthvolle Beobachtungen. Ich würde allenfalls noch einen Zweifel an meiner Beobachtung für berechtigt halten, wenn die dieselbe beweisenden Daten nur von *einem* Beobachter und an

einem Orte herrührten; aber 35 Jahre lang haben sich die gleichen Thatsachen immer wiederholt, und zwar an einer sehr grossen Zahl von Orten, und stets in Uebereinstimmung mit denen, die uns aus vergangenen Jahrhunderten überliefert sind.

Ist einmal das Diphtherievirus darauf angewiesen, durch *Inoculation* die Krankheit zu erzeugen, so fragt es sich, welches der nähere Vorgang dabei ist, und wenn wir da den Uebertragungsmodus verfolgen, so sehen wir, dass derselbe noch viel mehr Verwunderliches hat, als der der Pocken.

Einerseits ist er ähnlich dem der Syphilis; und zwar sind die Beziehungen der egyptischen Krankheit (syrischen, Diphtherie) und der neapolitanischen (Syphilis) unter einander so innig, dass bei einer Classification diese beiden Krankheiten in einer Reihe stehen müssten. *Aretaeus* freilich konnte solche Analogien noch nicht aufstellen, da die Syphilis zu seiner Zeit noch unbekannt war; aber im 16. Jahrhundert hat ein palermitanischer Arzt, *Alayma*, dieselbe sehr wohl erkannt, wenn er sagt: „Ita dum Egyptiaca ulcera dicimus, varios modos, quibus hic morbus humanum genus insultat, unico verbo explicamus." *„Aegyptische Geschwüre"* nennt *Alayma* die diphtherischen Erkrankungen, weil diese Bezeichnungsweise alle verschiedenen Formen der Krankheit umfasse, *wie der Ausdruck "le mal français" alle verschiedenen Erscheinungsformen der Syphilis bezeichne.*

Ein ähnlicher Grund, wie derjenige, von welchem *Alayma* bei seiner Namengebung geleitet wurde, hat mich veranlasst, den verschiedenen Formen der egyptischen oder diphtherischen Infection die Bezeichnung *„Diphtheritis"* zu geben. *Vielleicht hätte ich besser gethan, den alten Namen beizubehalten, aber ich wollte mit diesem besonderen Namen die Abtrennung einer* **specifischen** *Phlegmasie von anderen ähnlichen Krankheitsformen erreichen. Wenn ich nun jedoch sehe, wie*

meine Bezeichnung toto die in einem Sinne gebraucht wird, der das gerade Gegentheil ist von dem von mir diesem Krankheitsnamen beigelegten, dann muss ich schliesslich nun doch eingestehen, dass ich ein Unrecht begangen habe.

Durch die Aehnlichkeit, welche zwischen Diphtherie und Syphilis besteht, sind mancherlei folgenschwere Täuschungen hervorgerufen worden; so haben *Trousseau* und *Ramon* in der Epidemie von Sologne Fälle gesammelt, in welchen Fälle von Diphtherie der Vulva und der äusseren Haut verkannt und tödtlich verlaufen sind.

Ich möchte noch hinzufügen, dass das Epitheton „*egyptisch*", welches ganz alt sein muss, von practischer Bedeutung ist. Für die alten Griechen bezeichnete es die Gegend, aus welcher die Krankheit zu ihnen gelangt war; solche von bestimmten Ländern hergenommenen Bezeichnungen, wie Cholera *asiatica*, *egyptische* Augenkrankheit, *orientalische* Pest, *französische* oder *neapolitanische* Krankheit, zeigen an, dass die Krankheit einen exotischen Ursprung hat, und in der Gegend, in welcher sie den Namen bekam, ursprünglich unbekannt war. Ich kann nur immer wiederholen, dass solche Krankheiten eingeschleppt sein müssen durch kranke Individuen oder durch Gegenstände, die mit dem contagiösen Princip behaftet sind. Ja, und tausendmal ja, das allein ist die Wahrheit; von dort, von *Aegypten* ist die Diphtherie gekommen, bis sie schliesslich bei uns anlangte vermöge ihrer Contagiosität, die einzig und allein die Entstehung vermittelt; denn es ist schon zum Ueberfluss erwiesen, wie weder die Temperatur, noch die Jahreszeit, noch das Klima, noch die Sonnenwärme anders für die Entstehung eine Rolle spielen, als durchaus eine solche von untergeordneter Bedeutung, und dass alle diese Momente zusammengenommen nie und nimmer die geheimnissvollen Wirkungen des contagiösen Agens zu erzeugen im Stande sind.

Man wird vergeblich es immer wieder zu leugnen unternehmen, dass die Uebertragung durch Ansteckung (contagion) die Ursache der meisten Epidemieen ist; das ist die Art, wie diese Geisseln die Menschheit peinigen, nur gradweise verschieden treffend die verschiedenen Menschenraçen, weisse, rothe und schwarze; ja die sogar manche Thierarten ergreifen, wenn sie *in Haufen* zusammenleben.

In der That, es war zu einer Zeit, wo das Wort λοιμος mit Pest, Contagion, und contagiösem Agens gleichbedeutend war, als die Diphtherie nach Griechenland durch die egyptischen Colonisten eingeschleppt wurde und den Namen *egyptische* Krankheit bekam, eine Zeit, die dem *Homer* noch näher lag als dem *Hippokrates*; und bis zu dieser Zeit ist zurückzudatiren die Bezeichnung „*Aegyptische Salbe*" = mel cupratum; die Auflösung von Kupfer in Honig ist ein antidiphtherisches Mittel von hohem Werth, welches *heute* noch in der Pharmacopie enthalten ist und seit Jahrhunderten in derselben den Namen „Unguentum egyptiacum" trägt.

Sie sehen, meine lieben Freunde, bis zu welchem Grade die medicinische Kunst noch in den Windeln liegt (reste emmailloté). Da haben wir seit undenklichen Zeiten ein Mittel für eine tödtliche Krankheit. Was hat uns das genützt? Hat man das Mittel benützt, um das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten? Der *Name* des Mittels ist noch übrig; seine Anwendung aber ist vergessen worden.

Zehn Jahrhunderte später hat uns der grosse Arzt *Aretaeus* ein noch reicheres Geschenk hinterlassen, er der Zeitgenosse des *Galen*, aber in höherem Grade noch als dieser der Nachfolger des gottbegnadeten Arztes *Hippocrates*. Sein hinterlassenes Werk ist verstümmelt, aber was wir von ihm (*Aretaeus*) besitzen, ist noch heute ein treues Gemälde unserer Krankheiten.

Eins der schönsten Blätter aber ist die bewunderungswürdige Beschreibung, welche er von der egyptischen Krankheit gegeben hat, von welcher an einer anderen Stelle er auch die kunstgemässe Behandlung schildert.

Bis zur Erfindung der Buchdruckerkunst befand sich das werthvolle Manuscript nur in den Händen der Sprachforscher; aber lange Zeit schon vor den Epidemieen des 17. Jahrhunderts sind mehrere Uebersetzungen veröffentlicht worden.

Ich komme jetzt zu einer Zeit, die uns näher liegt (1809—15). Im Beginn dieser Zeit war während der Dauer von mehreren Monaten die Königin *Hortense* von einer *Gingivitis diphtheritica* ergriffen, ohne dass eine Behandlung den Fortschritt des Uebels aufgehalten hätte; da starb ihr ältester Sohn an Kehlkopfdiphtherie. Später starb ihre Mutter, die Kaiserin *Josephine* in einem Croupanfall, nachdem sie mehrere Tage vorher von einer diphtherischen Pharynx-Angina ergriffen war, ohne dass ein Arzt versucht hätte, die Krankheit in diesem Stadium zum Stillstand zu bringen.[1])

Unvergessen ist noch die berühmte Preisaufgabe, welche der Kaiser *Napoleon* beim Tode des Prinzen, seines Neffen, stellte und unvergessen noch, wie der Preis getheilt wurde zwischen *Jurine* aus Genf und *Albers* aus Bremen, welche Autoren beide übereinstimmend versichern, dass die Angina (maligna) diphtheritica und der Larynxcroup ganz verschiedene Dinge seien.

Doch das mögen dieselben mit sich selber ausmachen. Das ist nun einmal so mit den wissenschaft-

[1]) Hier ist zu erwähnen, dass *Bretonneau* durch seine Erfolge in den verschiedensten Epidemieen sich zu der Ansicht berechtigt glaubt, dass er bei rechtzeitiger Anwendung kunstgemässer Medication den Diphtherietod, besonders bei Erwachsenen, verhüten und den Fortschritt der Erkrankung durch locale Behandlung aufzuhalten im Stande sei.

lichen Lehrmeinungen (nämlich, dass sie immer das Unglück haben, am Richtigen und Wahren vorbeizugehen); aber ich habe die feste Ueberzeugung, dass sowohl die Kaiserin sich ihre Diphtherie, wie ihr Neffe seinen Croup von der Königin *Hortense* geholt haben; und diese war doch zu jener Zeit auf's sorgfältigste ärztlich beobachtet. Der grosse Heilkünstler *Corvisart* war da und viele hervorragende Vertreter unseres Standes, sowie die Chefärzte der in Paris vereinigten Armeen.

Das ist eine Sache, meine Freunde, welche mich wenig hoffen lässt von weiteren Fortschritteu der inneren Medicin, die von der Chirurgie weit überholt ist.“

Bretonneau fährt in seinem Exposé über die verschiedenen Arten der Diphtherieansteckung weiter fort und führt zahlreiche Beispiele an, welche unwiderleglich ihre Contagiosität beweisen.

Er citirt (S. 9) das bekannte Beispiel der Ansteckung des Professor *Herpin*, welcher im Jahre 1843 von einem diphtherischen Kinde, während er es cauterisirte, in der Weise inficirt wurde, dass etwas vom Auswurf des Kindes ihm in die linke Nasenöffnung durch heftiges Aushusten hineingeschleudert wurde, und der dann nicht bloss eine richtige Diphtherie der Nase und des Rachens bekam, sondern auch ganz merkwürdige Gesichts-Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen, Gaumenlähmung u. s. w. *Bretonneau* hat die Krankengeschichte nach dem Dictat von Prof. *Herpin* zu Lebzeiten desselben niedergeschrieben. *Herpin* ist elend an den Lähmungen zu Grunde gegangen.

Auf weitere Einzelheiten werde ich noch in der historisch-kritischen Uebersicht einzugehen haben.

II.

Historisch-kritische Uebersicht

über die

epidemiologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen.

Die vielgestaltigen Krankheitsformen, welche beim Menschen durch die Invasion der Diphtheriebacillen erzeugt werden können, sind als zusammengehörig erkannt und auf eine einzige Art der Infection zurückgeführt worden durch *Bretonneau aus Tours*, welcher im Jahre 1821 das von ihm entworfene Krankheitsbild der Diphtherie in zwei Denkschriften schilderte, die in der Academie royale de médécine (Paris) vorgelesen und dann (1826) zusammen mit einer grösseren Zahl anderer Arbeiten als *Traité de la diphthérite* unter folgendem ausführlicheren Titel veröffentlicht wurden:

> „Des inflammations speciales du tissu muqueux et en particulier de la diphthérite ou inflammation pelliculaire, connue sous le nom de croup d'angine maligne, d'angine gangréneuse etc.“ Par *P. Bretonneau*, médecin en chef de l'hôpital de Tours. (Chez Crevot, Paris.)
>
> Motto: Few men even those of considerable capacity distinguish accurately between opinion and fact. *M. Moore.*

In diesem Buch erweist sich *Bretonneau* als medicinischer Klassiker ersten Ranges. Trotz des ungemein reichen Inhalts an vorher unbekannten, erst durch ihn

selbst aufgedeckten Thatsachen, trotz der zahlreichen, von aller landläufigen Meinung abweichenden Anschauungen, die seinen Zeitgenossen so kühn und gewagt erschienen, dass selbst der weitblickende *Laënnec* erklärte, *Bretonneau* nicht folgen zu können, werden wir heute kaum einen Satz in dem ganzen 540 Seiten starken Buche finden, dessen Lectüre uns ein Recht zu dem Gefühl der Ueberlegenheit geben könnte, mit welchem wir heutzutage nur zu leicht geneigt sind, medicinische und namentlich medicinisch-theoretische Bücher aus früherer Zeit nach flüchtigem Einblick bei Seite zu legen.

Ich sage nicht zu viel mit der Behauptung, dass von Anfang bis zu Ende der Inhalt dieses traité de la diphthérite noch *actuelle* Bedeutung für uns hat. Die schwierigsten Probleme, betreffend das Zustandekommen der Diphtherie, ihre Uebertragung von einem Individuum auf das andere, ihre Entstehung bei vielen Individuen gleichzeitig aus gemeinsamer Infectionsquelle, die Ursachen des Aufhörens und des Wiederkehrens der Epidemieen, die über das gewöhnliche Maass verringerte und vermehrte Empfänglichkeit, die Heilung und die Immunisirung —, werden von *Bretonneau* nicht bloss gestreift, sondern scharf erfasst und in einem Sinne zu lösen gesucht, der fast überall das Richtige trifft, unter allen Umständen aber auch heute noch unsere Bewunderung seiner kritischen Schärfe hervorruft.

Mit unbegründeten Hypothesen und Speculationen geht *Bretonneau* mitleidslos um, wo er sie überhaupt einer Besprechung würdigt. Ein Beispiel dafür mag hier citirt sein, welches geeignet ist, die Abneigung unseres Autors gegen Gedankenspielerei und solche geistreiche Hypothesen zu illustriren, die nicht durch Thatsachen gestützt sind.

Franciscus Nola, ein italienischer Arzt, der zu Anfang des 17. Jahrhunderts lebte und eine gute Beschreibung einer von ihm beobachteten epidemisch auf-

tretenden Krankheit lieferte, die aus seiner Schilderung ganz sicher als Diphtherie erkannt werden kann, stellte in seiner diesbezüglichen Abhandlung auch eine Theorie der Verbreitungsweise der Krankheit auf. Nach *Nola* ist der „morbus strangulatorius" zweifellos eine Infectionskrankheit. Wenn aber weiter entschieden werden soll, ob sie von Person zu Person übertragen wird, oder ob der Krankheitsstoff anderswoher komme, dann ist dieser morbus nach ihm nicht contagiös, sondern, wie man in späterer Zeit sich ausgedrückt haben würde, *miasmatisch*; und zwar sollten es nach *Nola* Bodenexhalationen sein, welche die Krankheit verursachen. Der Krankheitsstoff erfahre im Boden auch eine Veränderung, eine Art Reifung; erst erkrankten daran bloss Thiere, dann Kinder, später auch erwachsene Menschen. „La première année (citirt *Bretonneau*), ces exhalaisons ont occasioné une epizootie, en affectant d'abord les animaux qu'ils se tiennent le museau plus rapproché de terre: dans les années suivantes les enfants en furent atteints, et enfin les adultes."

Man sollte glauben, dass diese „Bodentheorie", welche ja im Wesentlichen mit denselben Begriffen operirt, die noch bis in die neueste Zeit den Hygienikern zu schaffen machen, in Anbetracht des Umstandes, dass sie von *Nola originaliter* aufgestellt war, einige Anerkennung verdiene; und etwas derart lässt denn auch *Bretonneau* darüber vernehmen, wenn er sagt: „Il n'est pas sans interêt d'entendre, sur les mêmes faits, observés dans les mêmes lieux et à la même époque, un homme qui paraît assez disposé à se mettre en opposition avec les idées reçues." Im Uebrigen aber erklärt er *Nola* für einen Autor, der durch solche Betrachtungen zeige, dass er noch nicht aus dem Stadium der schriftstellerischen Lehrjahre heraus sei; die Meinung, dass die Thiere eher erkranken als die Menschen, hält er für „puérile" und „paradoxale" und bedauert dann schliess-

lich, dass *Nola* nicht, statt Phantasiegemälde zu liefern, die Thierkrankheit, von der er spricht, ordentlich beschreibt. „*Nola* aurait pu enrichir la science de faits précieux, s'il eût mieux observé l'épizootie dont il parle; mais il la décrit plus en poëte qu'en médecin et on ne peut y entrevoir qu'une analogie fort douteuse avec l'affection épidémique."

Sehr wenig rücksichtsvoll ist *Bretonneau* auch gegen solche Autoren, die durch die Macht ihres Namens und durch die Sicherheit, mit welcher sie ihre Meinung vorbringen, die anderen Aerzte auf einen falschen Weg locken.

Ein Beispiel hierfür giebt *Home* ab, ein schottischer Arzt, dem es zu verdanken ist, dass alle Welt noch bis heute eine bestimmte Krankheitsform der Diphtherie als „Croup" bezeichnet.

Home's berühmte Abhandlung aus dem Jahre 1765 „Ueber die Natur, Ursache und Heilung des Croup" existirt auch in deutscher Uebersetzung (von *Mohr*, erschienen in *Bremen* bei *Joh. G. Heyse* 1809); sie hatte die Wirkung, dass die in der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts namentlich durch *Ghisi* (1740) gewonnene Erkenntniss von der Zusammengehörigkeit der Rachendiphtherie mit der Larynx-, Tracheal- und Bronchialdiphtherie wieder verloren ging, — ein Ereigniss, das freilich in unserer Zeit nochmals eingetreten ist, trotz der epochemachenden Arbeiten *Bretonneau*'s.

Home hatte sich die Aufgabe gestellt, „zu zeigen (Uebersetzung S. 6), wie man die Krankheit von anderen unterscheidet, wie man ihre Natur entdeckt; wie man die Fälle bestimmt, wo sie heilbar und nicht heilbar ist, und wie man die bisherige Heilung in ihren verzweifeltsten Fällen vielleicht verbessern könne". Er fügt hier hinzu: „Der erste Schriftsteller von einer Krankheit zu sein, keinen Beistand von vorhergegangener Erfahrung zu haben, ist in diesen neueren Zeiten eine etwas ungewöhnliche Lage".

Am Schlusse seiner 66 Seiten umfassenden Abhandlung, die 12 Krankengeschichten enthält, davon mehrere mit Sectionsbefunden, welche durch einen Wundarzt (Wood) aufgenommen wurden und meist sich auf die Eröffnung des Kehlkopfes und der grösseren Luftröhrenäste beschränkte, sagt *Home* (Uebers. S. 66): „Wir haben nun unsere Untersuchung zu Ende gebracht. Wir hoffen, dass die Thatsachen auserlesen, genau und zahlreich genug sein werden; dass der Vortrag so wird befunden werden, als er in der Mathematik und Naturlehre zur Entdeckung unbekannter Wahrheiten gebräuchlich ist, und dass die Schlüsse neu, überraschend und von den Thatsachen hergeleitet sein werden u. s. w.“

Nun geht die *Home*'sche Abhandlung in ihrer Durcharbeitung kaum über dasjenige hinaus, was wir heutzutage als „vorläufige Mittheilung“ bezeichnen; und wenn man auch nicht grade verlangen möchte, dass er bei einer ihm selbst so wichtig erscheinenden neuen Krankheit in seinen litterarischen Studien bis auf *Aretaeus* und *Aëtius* zurückging, so hätte er mindestens doch die damals modernen Schriftsteller kennen müssen, welche Anfangs des 18. Jahrhunderts in Italien (besonders *Carnevale* und *Ghisi*) und in Spanien (*Mercatus*, Leibarzt Philipp II.) die grossen Diphtherieepidemieen beschrieben, welche über das südliche Europa damals dahinzogen; unter den verschiedensten Namen allerdings: in Spanien „garotillo“ (parce que ceux qui en étaient atteints périssaient comme s'ils avaient été étranglés avec une corde), in *Neapel* „male in canna“ (Luftröhrenkrankheit) affectus suffocatorius u. s. w.

Trotzdem war es *Home* vollständig gelungen, den Croup aus dem Gesammtbilde der Infectionskrankheit, die wir unter dem Namen Diphtherie als ätiologische Einheit ansehen müssen, auszuscheiden, so dass bis zu *Bretonneau*'s Auftreten kein Arzt mehr es wagte, auch nur an die Möglichkeit zu denken, dass der membran-

bildende Krankheitsprozess im Kehlkopf in Zusammenhang stehen kann mit dem weissen Belage, der sich auf den Tonsillen zeigt und mit den entzündlichen Veränderungen, die im Nasenrachenraum fast ausnahmslos in den Fällen von epidemisch auftretendem Croup zu finden sind.

Man sollte so etwas nicht für möglich halten; aber welchen Einfluss auf die Denkweise der Aerzte die Stimme einer anerkannten Autorität ausübt, haben wir selbst ja erfahren, bei dem Zwange, den wir uns auferlegten, am Lebenden zu unterscheiden zwischen Croup und Diphtherie und zwar bei denselben Individuen! Wohl haben einzelne Kliniker sich lebhaft gegen diese Unterscheidung pathologischer Anatomen gesträubt, und das Wort *Waldenburg*'s zu dem ihrigen gemacht: „Lassen wir diese Unterschiede den Anatomen, wir haben mit der Diphtherie als Infectionskrankheit zu thun." Und doch, der Nachwuchs der Aerzte, dem die pathologisch-anatomischen Differenzen krankhaft veränderter Theile an der *Leiche* als das einzig sichere Kriterium für die *wissenschaftliche* Betrachtungsweise der Krankheitsprocesse immer wieder hingestellt wurde, musste immer von Neuem erst wieder durch die praktische Erfahrung belehrt werden, dass uns dieses Kriterium am Krankenbett nicht bloss im Stiche lässt, sondern irreführt und am richtigen ärztlichen Erkennen, Prognosticiren und Handeln behindert.

Man kann eine Art von Tröstung darin finden, dass es früher hierin nicht besser ging, wie jetzt, und dass auch *Bretonneau* schon gestehen musste: „J'ai employé beaucoup de temps à rétourner au point où les anciens, et surtout les auteurs du dix-septième siècle, étaient parvenus u. s. w."

Aber wir werden es nun auch verstehen, dass er gelegentlich seinem Unwillen darüber Ausdruck in scharfen Worten verleiht, wie in den folgenden: „On a

peine à concevoir comment un ouvrage (das von *Home*) qui ne contient qu'un petit nombre de faits isolès et disparates a pu faire perdre la trace des anciennes traditions, et comment il a pu, pendant un demi-siècle, conserver une telle influence sur l'opinion des praticiens! Telle est cependant la vérité. Frappé du mode de terminaison le plus ordinaire de l'angine maligne, François Home se persuade qu'il vient de rencontrer une affection des canaux aërifères qui avait jusque-là échappé à l'attention de ses précédesseurs; il croit devoir lui donner le nom populaire sous lequel il l'avait trouvée désignée dans une province d'Ecosse; le bruit de sa découverte se répand, et la nouvelle dénomination fascine tellement tous les yeux, qu'elle empêche de réconnaître une maladie observée dès la plus haute antiquité, et qui de nos jours s'accompagne de tous les symptomes sous lesquelles elle n'a jamais cessé de se montrer."

Nichts aber wäre verfehlter, als wenn man schliessen wollte, dass *Bretonneau* die Bedeutung der pathologischen Anatomie nicht erkannte, weil er die Ueberschätzung eines einzelnen anatomischen Kennzeichens verurtheilte, die *Home* sich zu Schulden kommen liess.

Niemand unter seinen Zeitgenossen hat wie *Bretonneau* mit Eifer und Erfolg den Weg beschritten, welchen *Laënnec* vorzeichnete, indem er das Krankheitsbild der Tuberculose schuf, ausgehend von der häufigen Wiederkehr eigenartiger Gebilde in den Leichen solcher Personen, die während des Lebens an Lungenphthise gelitten hatten; dieser Weg führte schliesslich *Laënnec* dazu, dass er die tuberculösen Erkrankungen des Menschen zu einer einheitlichen Krankheitsgruppe vereinigen konnte, die sich ziemlich vollständig deckt mit derjenigen, welche jetzt durch ein ätiologisches Moment, durch den Tuberkelbacillus, charakterisirt ist.

Wie aber dieser kühne Griff *Laënnec*'s zugleich ein glücklicher nur dadurch werden konnte, dass er für das

Zusammenlegen und für die Trennung verschiedener Krankheitsformen im letzten Grunde doch wieder die am *Lebenden* gemachten Beobachtungen entscheidend sein liess, und dass ihm der Leichenbefund nur dazu diente, um gewissermaassen den „ruhenden Pol in der Erscheinungen Flucht" der klinisch ähnlichen Krankheitsprocesse zu finden, so ist auch *Bretonneau* stets von dem Studium am *lebenden* kranken Menschen ausgegangen. Er selbst spricht sich hierüber in folgender Weise aus (S. 5 ff.):

C'est le sentiment de M. le professeur *Laënnec*, que les maladies ne peuvent être plus sûrement distinguées que par leurs caractères anatomiques. Profondément imbu de cette opinion je n'ai laissé échapper aucune occasion de multiplier mes recherches nécroscopiques pendant le cours de l'epidémie que j'ai été a portée d'observer. Ce n'est en effet qu'en suivant les changements d'aspect de chaque lésion morbide, et en comparant les résultats d'un grand nombre d'observations faites dans des temps et des lieux différents, qu'il est possible de constater les altérations qui appartiennent à une seule et même espèce de maladie." 60 Sectionen von Diphtherieleichen hat er bis zum Jahre 1820 ausgeführt (S. 12) und bis zum Jahre 1826 dann noch fast ebensoviele. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dieselben oft unter den schwierigsten Verhältnissen und in Privathäusern vorzunehmen waren, und dass zu jener Zeit noch viel mehr als jetzt der Widerstand der Angehörigen gegen die Leichenöffnungen überwunden werden musste; „aber", fährt er nach Schilderung dieser Hindernisse fort (S. 6): „ich würde mich der Uebertreibung und der Undankbarkeit schuldig machen, wenn ich nicht anerkennen wollte, dass dieselben oft durch den Einfluss von weltlichen und geistlichen Autoritäten geebnet wurden, und wenn ich hinzuzufügen vergässe, dass ich den Widerstand, bedingt durch Voreingenommenheit

gegen die Section, von Tag zu Tag schwinden sah. Mit ein wenig Hartnäckigkeit (persévérance) bringt man selbst das tiefstwurzelnde Vorurtheil zum Weichen, wenn die Leute erkennen, dass wir uns nicht durch unseren eigenen Vortheil dabei bestimmen lassen, sondern dass wir alle unsere Kräfte einsetzen, um für das allgemeine Wohl zu wirken."

Die Sectionen sind stets möglichst vollständig ausgeführt worden, und „wenn auch (S. 12) ein oder das andere Mal ein Organ, das während des Lebens keinen Anlass zur Annahme krankhafter Veränderung bot, nicht genauer untersucht worden ist: die Respirationsorgane wenigstens und der Verdauungsapparat (canal digestiv) sind stets mit der minutiösesten Genauigkeit durchsucht worden".

Zur Charakterisirung der Gewissenhaftigkeit und des Feuereifers, mit dem *Bretonneau* seine Aufgabe erfasste, möchte ich bloss noch folgendes Beispiel anführen, bevor ich zum Specialinhalt des Buches übergehe. S. 19 ff. schildert er die Beobachtung des ersten Diphtheriefalles, der ihm zur Section kam. (November 1818.) Ein fünfjähriges Kind mit starker Dyspnoe, fahlem Gesicht, stimmlos, hat stinkenden Athem, zeigt über die ganze Oberfläche des Pharynx ausgedehnte Schorfe (escavres) von schmutzig-dunkler Farbe (grisenoître); der Puls ist ausserordentlich schnell und klein. *Bretonneau* stellt die Diagnose: Gangrän des Pharynx und des Nasenrachenraumes und die Prognose absolut schlecht. Wenige Stunden nach der Untersuchung stirbt dies Kind eines ruhigen Todes (une mort paisible).

Trotz der nach den damaligen Anschauungen ganz gesicherten Diagnose wird *Bretonneau* doch durch den so schnellen Todeseintritt veranlasst, sich die Möglichkeit der Section zu verschaffen, um die Ausbreitung und den wahren Sitz der krankhaften Veränderungen kennen zu lernen.

Er findet ausser einem faulig zersetzten Belag auf den Mandeln und den schmutzig-dunklen, auf der Wandung des Gaumensegels und des ganzen Nasenrachenraumes ausgebreiteten Schorfen einen Belag von unrein weisser Farbe (teinte d'un blanc mat), welcher sich in den Kehlkopf hinein fortsetzt. Merkwürdig war nun, dass die Gangrän nirgends, wie man das bei einem so unheimlich schnellen Verlauf erwarten sollte, in die Tiefe des Gewebes gedrungen war, und dass auch sonst der Leichenbefund nicht dafür sprach, dass hier überhaupt eine Gangrän im eigentlichen Sinne des Wortes vorlag.

Keinenfalls konnte der Eintritt des Todes durch die während des Lebens gesehenen Veränderungen erklärt werden und *Bretonneau* meint, dass er bei genügender Würdigung der Incongruenz zwischen Schwere der Allgemeinerkrankung und Beschaffenheit des localen Processes schon intra vitam nach weiteren Veränderungen hätte suchen müssen, und dass er dann den post mortem am Kehlkopf aufgenommenen Befund am Krankenbett hätte constatiren können; das hätte aber natürlich eine ganz andere Beurtheilung und Behandlung des Falles zur Folge gehabt. Hören wir nun, wie er selbst seine Unterlassungssünde auffasst (S. 21): „On ne pouvait plus mal observer. A quel point la prévention n'offusque-t-elle pas le jugement! La préoccupation d'une affection gangréneuse l'emporta sur l'evidence. Si rien ne peut justifier le défaut d'attention dans un cas si grave, où tout commandait la plus exacte investigation, quelques circonstances excusent du moins la précipitation de cet examen: il fut fait au milieu de la nuit, dans un local réservé, et sous les yeux des parents, dont la morne douleur m'inspirait la crainte d'avoir déjà porté trop loin le zèle de la science."

Aber diese herbe Selbstkritik trug ihre guten Früchte. In Anbetracht des Umstandes, dass solche

und ähnliche unheimlich schnell verlaufende Krankheitsprocesse, die allgemein bis dahin in Frankreich der Gangrän zugerechnet wurden, sich in Tours zu einer schweren Epidemie anhäuften, in Anbetracht weiter der Thatsache, dass auch die äussere Aehnlichkeit mit einer gangränösen Angina in vielen der weiter beobachteten Fälle in den Hintergrund trat und statt dessen das Krankheitsbild des Croup prävalirte, endlich unter Berücksichtigung der bei den zahlreichen Sectionen fast ausnahmslos zu findenden Croupmembranen, konnte schliesslich kein Zweifel mehr sein, dass es sich hier nicht um eine gewöhnliche „*maligne Angina*" handeln konnte, dass vielmehr der membranbildende Process im Kehlkopf und in den Luftwegen in den tödtlich verlaufenden Fällen dieser Epidemie in Tours die Hauptrolle spiele.

Schon bei dem nächsten Fall, der zur Section kam, einem siebenjährigen Kinde, bei welchem die maligne Angina mit den scheinbar gangränescirenden Eigenschaften des Krankheitsprocesses am Gaumensegel und den Pharynxwandungen noch ausgeprägter war, wurde die Vergesellschaftung mit ganz typischem Croup ganz evident. Hier waren die Trachea und die Verzweigungen der Bronchien mit richtiger Croupmembran ausgefüllt: „Un tuyau de substance membraniforme, blanc, souple, élastique, consistant, qui adhère faiblement à la membrane muqueuse, ou même ne lui est qu'appliqué, s'étend de l'orifice du larynx aux dernières divisions des bronches" (S. 26), und was als merkwürdigstes Resultat der Section von *Bretonneau* bezeichnet wird: „*Die Pharynxwand zeigte auch keine Spur von eigentlicher Gangrän, wenn sie genauer untersucht wurde.* S. 27: „Ce qui est plus digne de remarque, c'est que les concrétions (des Pharynx) une fois enlevées (et pour les enlever et les détacher, il a suffi de les soulever avec des pinces à disséquer), les parois du pharynx n'offrent

pas la moindre trace d'altération gangréneuse; des taches rouges et pointillées elles-mêmes de rouge plus foncé, sans érosion, sans épaississement de tissu, sont les seules marques d'inflammation qu'on y puisse observer: la rougeur inflammatoire est encore moins prononcée dans la trachée."

In diesem Falle war *Bretonneau* immer noch im Zweifel, ob es sich um eine Complication der malignen Angina mit Croup, oder des Croup mit maligner Angina handle, oder ob beide Krankheiten auf die gleiche Ursache zurückzuführen seien. (S. 29): „L'angine maligne et le croup, n'étaient ils donc que des formes variées d'une seule et même espèce de phlegmasie?" Zuerst war ihm diese letztere Möglichkeit am unwahrscheinlichsten. Dann kamen aber Beobachtungen, die un, widerleglich bewiesen, dass von älteren Personen, mit maligner Angina ohne Croup, jüngere angesteckt wurden die dann ihrerseits richtigen Croup bekamen; anatomisch-mikroskopische Untersuchungen ergaben bei 22 Leichen, dass sowohl die Beläge auf den Tonsillen und im Pharynx, wie die Croupmembranen des Larynx gleicherweise aus *nicht organisirtem Material* bestanden („étaient bien réellement *une substance inorganique*"), dass unter diesen „concrétions", wie *Bretonneau* von jetzt ab die Beläge nennt, die Schleimhaut mehr oder weniger intact war (les tissus organisés que les concrétions recouvraient, conservaient leur intégrité); endlich kamen in derselben Epidemie Fälle von Croup vor, wo der fötide Geruch aus dem Munde gänzlich fehlte. Unter der Wucht dieser Thatsachen musste die zuerst am unwahrscheinlichsten klingende Möglichkeit die einzig zutreffende sein: *Croup und maligne Angina sind auf die gleiche krankmachende Ursache zurückzuführen.*

Nun wissen wir jetzt zwar, dass in der That bei gleichzeitigem Vorhandensein von weissen Pharynxbelägen und von Kehlkopfcroup beide Veränderungen

durch die Diphtheriebacillen verursacht werden, wir wissen andererseits aber auch, dass die *maligne* Angina, bezw. das *Gangränähnliche* bei der Angina diphtheritica, durch andere Krankheitserreger zu Stande kommt. Aber auch das ist der gewissenhaften und scharfsinnigen Beobachtung *Bretonneau*'s auf die Dauer nicht entgangen.

In seinem Generalbericht über die Epidemie in *Tours* sagt er (S. 45): Im Beginn der Epidemie herrschte die Neigung vor, bei den schnell dahinsterbenden *Kindern* Croup zu diagnosticiren, bei den chronischen Fällen der *Erwachsenen* mit Rücksicht auf ihren stinkenden Athem und ihr septisches Aussehen Gangrän zu supponiren. Aber die Differenz des Aussehens der Krankheit, welch' letztere in beiden Fällen im Wesen die gleiche ist, erklärt sich durch die verschiedene Empfänglichkeit der verschiedenen Lebensalter und durch den Unterschied in der Entwicklung der Luftcanäle.

Was aber den stinkenden Athem betrifft und den gangränös aussehenden Pharynx, so liegt das an der putriden Erweichung der Membranen; und auch die Farbenveränderung ist etwas Accidentelles; denn (S. 46): „l'exsudation du sang, phénomène ordinaire de l'inflammation diphtheritique, complète l'erreur. La fausse membrane, coloré par ce fluide, prend successivement diverses teintes, indices de sa décomposition. Le contact de l'air, l'influence de la chaleur humide, toutes les conditions propres à favoriser la putréfaction, celles mêmes qui peuvent lui imprimer le caractère d'une altération gangréneuse sont réunies."

Können wir heute besseres darüber sagen, als *Bretonneau* vor 70 Jahren?

Ich habe es nicht für überflüssig gehalten, in solcher Ausführlichkeit zu zeigen, wie ungemein vorsichtig *Bretonneau* in seinen Schlussfolgerungen ist und wie er zum Beweise dafür, dass die Angina membranacea auch bei dem Gangrän vortäuschendem Krankheitsprocess im Pha-

rynx und der Croup der Luftwege nur verschiedene Erscheinungsformen *derselben* Krankheit sind, alle nur möglichen Mittel der Untersuchung benutzt hat, insbesondere die Beobachtung des genius epidemicus, das Studium der Uebergangsformen zwischen reiner maligner Angina und zwischen reinem Croup, die Entstehung einer Krankheitsform aus der anderen, die vergleichende Analyse der anatomischen Veränderungen durch makroskopische und mikroskopische Betrachtung, die Fixirung des Wesentlichen und die Ausscheidung des bloss Zufälligen im Krankheitsbilde.

Nicht bloss die Exactheit dieser mühevollen aber zielbewussten Arbeiten, sondern auch das schliesslich durch dieselben gewonnene Resultat ist so bedeutsam, dass es allein schon genügen müsste, den Namen *Bretonneau*'s der Nachwelt zu überliefern; da ist es denn wohl nicht ganz gerechtfertigt, wenn *Gerhardt* in seinem Vortrage über die Diphtherie auf dem zweiten Congress für innere Medicin in *Wiesbaden* (1883) über diese Leistung *Bretonneau*'s mit dem Bemerken hinweg geht, dass „wir wohl nicht mehr vollständig dem beistimmen können, dass man Croup und maligne Angina als *eine* Krankheit bezeichnen müsse", und wenn von den neun Klinikern, die sich auf jenem Congress an der Discussion über die Diphtherie betheiligten, auch nicht einer es für angemessen hielt, diesem Ausspruch gegenüber *Bretonneau*'s Partei zu ergreifen. Unter allen Umständen wissen wir jetzt auf Grund der scharfen Abgrenzung der Diphtherie, welche durch die Entdeckung der Diphtheriebacillen ermöglicht ist, ganz sicher, dass mit der Einschränkung, die von *Bretonneau* selbst gemacht ist, Croup und Angina ätiologisch als *eine* Krankheit aufzufassen sind.

Auf eben demselben *Wiesbadener* Congress hat *Gerhardt* noch eine andere Krankheitsform, welche von *Bretonneau* der Diphtherie zugerechnet wird, von der-

selben abtrennen wollen; auch das, wie ich glaube, mit Unrecht. Es handelt sich dabei um eine unter dem Namen „scorbutische Gangrän“ in Frankreich bekannt gewordene Krankheit, welche *Bretonneau* bei einem Truppentheil zu beobachten Gelegenheit fand, der im Jahre 1818 von der Garnison *Bourbon-Vendée* nach *Tours* versetzt war. Ueberaus zahlreiche Mannschaften dieses Truppentheils waren davon befallen. Die Krankheit war von *Bourbon-Vendée* (jetzt *La Roche sur Yon* (?)) aus mitgebracht; in *Tours* war vorher keine ähnliche Erkrankung gesehen worden. Sie äussert sich in der Mehrzahl der Fälle in schmutzig-grauen Geschwüren des Zahnfleisches neben abnorm reichlicher Zahnsteinbildung an den Zähnen, Lockerung des Zahnfleisches und schliesslich Abbrechen der Zähne nach voraufgegangenem Zahnschwund, da, wo die Zähne vom Zahnfleisch umgrenzt sind. Die kranken Stellen bluten ausserordentlich leicht. Beim Uebergang des Krankheitsprocesses auf die Lippen- und Wangenschleimhaut, welcher nicht selten erfolgt, sieht man zuerst immer einen weissen Belag entstehen, der aber sehr bald sich in's dunkelgraugrünliche verfärbt. Oft lösen sich Fetzen ab, die aber bald durch neue ersetzt werden. Die Lymphdrüsen in der Nachbarschaft sind geschwollen. Aus dem Munde entströmt eine pestilenzialisch stinkende Luft und in den vorgeschrittenen Fällen lässt sich kaum ein Unterschied mehr feststellen zwischen dieser Krankheitsform und der im Wesen und Verlauf ganz verschiedenen Mundgangrän. Die schliesslich nach langem Bestehen der Krankheit eintretende Heilung ist besonders dadurch bemerkenswerth, dass sie erfolgen kann, ohne jede Narbenbildung.

Bretonneau erkannte bald, dass diese Krankheit nichts zu thun habe mit dem Scorbut (n'avait rien de commun avec le scorbut). Die davon befallenen Leute waren, abgesehen von ihrer scheusslichen Localaffection,

bei vollster Gesundheit; und von dem, was man scorbutische Diathese nennt, war bei ihnen nie etwas zu constatiren.

Das Dunkel, welches diese Krankheit ursprünglich umhüllte, begann sich allmählich zu lichten, als bei einer nicht geringen Zahl der Soldaten die Affection auf die Tonsillen und den Pharynx übergriff und nunmehr, abgesehen von dem primären Befallensein des Zahnfleisches, durchaus das Bild der malignen Angina darbot, wie es auch sonst in jener Epidemie bei erwachsenen Menschen zu sehen war.

Der Grund, aus welchem bei diesen Soldaten, die in einer Kaserne zusammenwohnten, der Krankheitsprocess grade am Zahnfleisch anfing, wurde von *Bretonneau* darin gefunden, dass dieselben gemeinsam die gleichen Trinkgefässe benutzten, und dass durch diese letzteren das Uebel von einem Mann auf den anderen übertragen wurde.

Jeder neunte Mann etwa von den mit Zahnfleischgangrän behafteten zeigte gleichzeitig die Symptome der charakteristischen malignen Angina (S. 120). Die übrigen Stadtbewohner waren fast frei von der sogenannten scorbutischen Gangrän; „j'ai déjà dit" fügt *Bretonneau* hier nochmals hinzu, „que cette différence fut attribuée à l'usage des vases dont les soldats se servent en commun.

Die Gründe, aus welchen auch diese Krankheit der Diphtherie zuzurechnen ist, gleichen fast vollständig denjenigen, welche oben für die maligne Angina angeführt worden sind.

Später hat *Bretonneau* die scorbutische Gangrän, oder wie man nunmehr vielleicht besser sagen könnte, die Gingivitis diphtheritica noch in einer Diphtherieepidemie zu *Chenusson* (im Winter 1825) beobachtet; und zwar sah er dieselbe bei einem Soldaten, der von einem enderen angesteckt war, sei es dadurch, dass sie

beide in einem Bett zusammenschliefen, oder durch gemeinschaftlichen Gebrauch derselben Pfeife (S. 448): „en outre, ces deux hommes avaient fréquemment fait usage de la même pipe." Durch rechtzeitige Alaunbehandlung wurde das Fortschreiten des Krankheitsprocesses sehr bald verhindert und schnelle Heilung erzielt; auch war es nicht zur eigentlichen Geschwürsbildung gekommen, sondern beim häutigen Belage geblieben („inflammation pelliculaire, bornée aux gencives des dents incisives").

Ueberaus wichtig ist nun die Beobachtung *Bretonneau*'s, dass kein einziger derjenigen Soldaten in Tours, die eine solche Gingivitis überstanden hatten, während der ganzen, zwei Jahre andauernden, Epidemie vom Croup befallen wurde. Die aus Vendée nach *Tours* versetzte Truppe wurde nach einiger Zeit in eine andere Garnison verlegt, und es zog anstatt ihrer ein neuer Truppentheil in die Kaserne ein; *unter den Soldaten dieser neuen Truppe trat die Diphtherie in Form von schwerer Angina diphtheritica auf.* (S. 55): „Ce n'est point la gangrène scorbutique qui s'est montré parmi ces militaires, mais l'angine diphthéritique, qui mit trois individus en grand risque de la vie".

Hierzu macht *Bretonneau* in seiner vorsichtigen Weise folgende hochbedeutsame Bemerkungen über die erworbene Immunität, welche durchaus auf der Höhe unserer heutigen Betrachtungsweise derselben stehen (S. 55): „L'organisme semble acquérir par accontumance la faculté de résister aux maladies, comme il acquiert la faculté de résister à l'action graduée des poisons et des venins. On l'obtient, pour un temps plus ou moins durable, en payant un premier tribut à la variole, à la vaccine, au climat etc."

Ich meine, gegenüber solchen jahrelang fortgesetzten und mit dem grössten Scharfsinn ausgeführten Untersuchungen hätte Herr Prof. *Gerhardt* mindestens seine gegentheilige Ansicht, dass die sogenannte scorbutische

Gangrän von *Bretonneau* mit Unrecht aus dem Krankheitsbegriff des Scorbuts herausgenommen und dem von ihm geschaffenen Krankheitsbegriff der Diphtherie einverleibt sei, einigermaassen motiviren müssen. Wer nichts weiter von *Bretonneau* weiss und hört, als dass derselbe zwar sich das Verdienst der Namengebung für eine Krankheit erworben habe, dass aber die Krankheitsformen, welche er unter diesem Namen zusammenfasst, ganz heterogene Dinge sind, muss sicherlich ein falsches Bild von den Leistungen dieses Mannes bekommen; und wenn solch' ein Urtheil *Gerhardt* ausspricht, der gerade auf diesem Specialgebiet in seiner 1859 erschienenen Arbeit „der Kehlkopfcroup" so sorgfältige klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen bekannt gegeben hat, dann wird die Gefahr der Verkennung von *Bretonneau*'s Bedeutung und seiner grossartigen Leistungen um so mehr zu befürchten sein. Aus diesem Grunde gehe ich auch noch auf einen dritten principiell wichtigen Punkt ein, in welchem *Gerhardt* mit *Bretonneau* nicht übereinstimmt. Nicht bloss soll *Bretonneau* in den Krankheitsbegriff der Diphtherie zwei Krankheitsformen, die maligne Angina und die scorbutische Gangrän, mit Unrecht hineingenommen, er soll auch mit Unrecht eine sehr wichtige, rechtmässig zur Diphtherie gehörige Form von jenem Begriff abgetrennt haben, nämlich die *scarlatinöse Angina*.

Bretonneau widmet der scarlatinösen Angina ein besonderes Kapitel (S. 250 ff.) und kommt aus sechs Gründen zu der ganz besonders entschieden ausgesprochenen Ansicht, dass sie nichts zu thun habe mit der Angina diphtheritica.

Erstens sei das Fibrinexsudat bei der scarlatinösen Angina nicht wie bei der diphtheritischen in Gestalt einer Haut abhebbar, sondern es liege mehr *in* der Schleimhaut, ist also eine Diphtherie in *Virchow*'s Sinne, nicht im Sinne von *Bretonneau*.

Zweitens sei bei derselben die Entzündung der Pharynxschleimhaut nicht, wie das gewöhnlich bei der Diphtherie der Fall ist, zu Anfang eng und scharf umgrenzt, sondern breite sich gleich von ihrem Beginn über den ganzen Pharynx und den Nasenrachenraum aus.

Drittens habe der scarlatinöse Exsudationsprocess nicht die Tendenz, auf den Kehlkopf überzugreifen; wenigstens habe im Verlauf von 20 Jahren *Bretonneau* bei keinem an Scarlatina Verstorbenen eine ähnliche Larynxaffection gesehen, wie sie zur diphtherischen Angina so häufig hinzutritt.

Viertens habe er durch sorgfältigste Section von neun an Scarlatina verstorbenen Personen die Ueberzeugung gewonnen, dass der Sectionsbefund ganz abweicht von dem bei Diphtherieleichen, und dass die localen krankhaften Veränderungen auch nicht entfernt so ausgeprägt sind, wie bei der Diphtherie.

Fünftens sei die Dyspnoe Scharlachkranker ein Symptom, das durch eine dem Scharlachfieber zu Grunde liegende *Intoxication* bedingt ist, während sie bei der Diphtherie sich auf locale Athemhindernisse zurückführen lasse.

Sechstens. Das pfeifende Athmungsgeräusch in Folge von Suffocation (suffocation striduleuse) sei kein der Scarlatina zugehöriges Symptom, komme dagegen sehr häufig bei der Diphtherie vor.

An einer anderen Stelle (S. 354) erwähnt *Bretonneau* noch als weitere Thatsache, welche für die Verschiedenheit des Wesens der scarlatinösen und der diphtherischen Angina spricht, dass er in der Epidemie von *La Ferrière* (Winter 1824) Diphtherie und Scarlatina, beide Krankheiten in heftigen Epidemieen, neben einander herrschend gesehen, aber stets die scarlatinöse und diphtheritische Angina habe auseinanderhalten können; *dabei sei denn auch constatirt worden, dass das Ueberstehen der einen Krankheit keinen Schutz gewähre gegen*

die andere. Das ist ihm für die Verschiedenheit beider Krankheiten der stärkste Beweis.

Auch in der Frage, betreffend die Zugehörigkeit der scarlatinösen Angina zur Diphtherie, wird wohl *Bretonneau* wieder Recht behalten. Soweit ich bis jetzt unterrichtet bin, hat auch die neuere ätiologische Forschung seit *Löffler*'s Entdeckung der Diphtheriebacillen gelehrt, dass diphtheritische und scarlatinöse Angina zu trennen sind. *Löffler* selbst sagt hierzu auf dem dritten Congress für innere Medicin (1884 Berlin): „In einer anderen Gruppe fanden sich kettenbildende Coccen; es waren dies meist solche Fälle, in welchen nicht sowohl Membranbildung vorhanden war, als vielmehr Nekrotisirung und Substanzverluste der Schleimhaut. *Sämmtliche Fälle von Scharlachdiphtheritis gehören in diese Kategorie.*" In seiner späteren Arbeit aus dem Jahre 1890 (Deutsche medicinische Wochenschrift 1890 Nr. 5 und 6) citirt *Löffler* dann noch *Kolisko* und *Paltauf* (Wien), „welche bei der gewöhnlichen mit dem Scharlach einhergehenden, diphtheritischen d. h. nekrotisirenden Angina die Diphtheriebacillen stets vermisst haben (Wiener klinische Wochenschrift 1889 No. 8), auch *Zarnikow* (Centralblatt für Bacteriologie Band 6 u. Dissert. Kiel 1889) habe bei der Scharlachangina keine Diphtheriebacillen gefunden.

Dass übrigens *Virchow*'s und *Gerhardt*'s Lehre von der Zugehörigkeit der Scharlachangina zur Diphtherie nicht überall die durch *Bretonneau* gewonnene Erkenntniss von ihrer wesentlich differenten Natur bei den Aerzten hat verloren gehen lassen, dafür mag folgendes Citat aus *Henoch*'s „Vorlesungen über Kinderkrankheiten" (VI. Aufl. 1892) Zeugniss ablegen: *Henoch* charakterisirt daselbst (S. 662) die Scharlachangina als eine „*nekrotisirende Entzündung*" und sagt über dieselbe: „Ich ziehe diese Bezeichnung der üblichen „diphtheritisch" aus dem Grunde vor, weil meiner Ansicht

nach nichts der richtigen Anschauung von dem Wesen dieser Processe mehr geschadet hat, als diese Benennung. Nachdem *Bretonneau* unter dem Namen „Diphtherie" ein fast erschöpfend klares Bild dieser specifischen Infectionskrankheit aufgestellt hatte, brachte die pathologische Anatomie dadurch Verwirrung hervor, dass sie diesen *klinischen* Begriff in einen *anatomischen* umsetzte und mit dem Namen *„diphtheritisch" alle* Processe bezeichnete, welche sich durch Einlagerung fibrinöser Exsudate in die Schleimhäute oder auch in die äussere Haut mit nachfolgender Nekrose charakterisiren. So kam es, dass die Aerzte, welche bereitwillig dieser Lehre *Virchow*'s folgten, bei den verschiedensten Krankheiten, in welchen sich die oben erwähnten Processe vorfanden, eine Complication mit *„Diphtherie"* annahmen, und dass diese Verwirrung auch auf das Publikum übergriff. Ganz besonders gilt dieses in Bezug auf das Scharlachfieber, in welchem jene Processe überaus häufig, namentlich im Pharynx, auftreten. Man spricht immer noch von Scharlach mit „Diphtheritis", ohne sich davon Rechenschaft zu geben, ob denn die specifische Infectionskrankheit, welche wir „Diphtherie" nennen, wirklich dabei im Spiel ist. Die *„nekrotisirende Entzündung"*, wie ich sie nenne, kommt bei ganz verschiedenen Krankheiten vor, am häufigsten bei wirklicher Diphtherie und beim Scharlach, demnächst auch bei Variola, Dysenterie, Pyämie, Cholera. Aber die Aehnlichkeit der anatomischen Producte beweist noch nicht die Identität der Krankheitsprocesse."

Wir erkennen an diesen Ausführungen *Henoch*'s auf's deutlichste, wohin es führt, wenn der pathologisch-anatomische Befund zum entscheidenden Kriterium für die Beurtheilung der Zugehörigkeit von krankhaften Veränderungen zu dieser oder jener Infectionskrankheit gemacht wird. Nicht bloss bei der Diphtherie, auch bei der Tuberculose und manchen anderen Infectionen

war durch die Herrschaft, welche *Virchow*'s Autorität über die meisten Mediciner gewonnen hatte, fast in Vergessenheit gerathen, dass die Infectionskrankheiten organische Processe sind, die sich nur am *lebenden* Individuum manifestiren. Die Diphtherie ist eine *Lebenserscheinung*, deren Gesammtcharakter im Laufe der Jahrhunderte und vielleicht im Laufe der Jahrtausende typisch sich erhalten hat, und in Folge dessen in denjenigen Fällen, wo sie sich an lebenden Individuen manifestirt, identificirt werden kann; wenn man nun aber sagen soll, wodurch der Kenner des Krankheitstypus der Diphtherie im einzelnen Fall denselben von anderen ähnlichen Infectionstypen unterscheidet, dann ist hierfür ein einzelnes Kennzeichen nicht ausreichend, am allerwenigsten aber eines, welches so wenig charakteristisch ist, wie die von *Virchow* als diphtherisch bezeichnete Art der Schleimhautnekrose.

Dass die Localerscheinungen nicht einmal, wenn sie in ihrer fortschreitenden Entwicklung am Lebenden beobachtet werden, zur Identificirung der Diphtherie für sich allein ausreichen, hat schon *Bretonneau* gelehrt, indem er beispielsweise durch Canthariden eine Entzündung mit genau dem gleichen localen Verlauf erzeugte, wie bei diphtherischer Entzündung. Es ist eine überaus exacte experimentelle Arbeit, in der er den Beweis hierfür liefert, und von welcher er einen Auszug auf Seite 355—364 seines Traité de la diphthérite giebt; ich führe hier nur den folgenden Satz an (S. 356): „Le principe vésicant des cantharides, extrait au moyen de l'éther et dissous ensuite dans l'huile d'olive, a donné naissance à un ensemble de phénomènes morbides qui offre une complète analogie avec l'inflammation diphthéritique.“ In der That, wenn man seine Beschreibung der Pseudomembranen liest, die er mit Cantharidenextract im Larynx und den Bronchen von Hunden erzeugte, dann tritt die Analogie so vollständig zu Tage,

dass man sich wundern muss, wie *Bretonneau* trotzdem an der Specificität des Krankheitsprocesses der Diphtherie festhalten konnte, und es wird das blos dann erklärlich, wenn man berücksichtigt, dass ihm die Krankheit eine *ätiologische* und nicht eine *anatomische* Einheit war.

Bretonneau hatte es noch nicht so leicht, wie wir jetzt durch den Nachweis des heterogenen ursächlichen Moments der Diphtherie in Gestalt des Diphtheriebacillus, zu entscheiden, was dieser Krankheit zuzurechnen und was von anatomisch ähnlichen Krankheitsproducten von ihr auszuscheiden ist. Erst durch mühsame epidemiologische Studien, durch sorgfältigste Beobachtung jedes einzelnen Krankheitsfalles und überaus zahlreiche vergleichend anatomische Untersuchungen ist er dazu gelangt, alles was wir jetzt als ätiologisch zusammengehörig kennen, in seinem Krankheitsbild der Diphtherie zu vereinigen; überall, wo eine Epidemie war, ging er selbst hin und in den Jahren 1818—1826, über welche er genauer Bericht erstattet, hat er in den Epidemieen von *Tours*, *La Ferrière* und *Chenusson*, ausserdem aber noch in vielen sporadisch auftretenden Fällen die Aetiologie mit solchem Aufwand von unermüdlicher Thätigkeit und mit solchem Scharfsinn verfolgt, wie ausser ihm nur noch *Robert Koch* es fertig gebracht hat.

Ich will nur ein Beispiel für viele citiren. Zu einer Zeit, wo die meisten Aerzte überhaupt noch an dem Charakter der Diphtherie als einer ansteckenden Infectionskrankheit zweifelten, war *Bretonneau* fast überall darauf angewiesen, selber dem Ursprung der Einzelerkrankung nachzuforschen. In manchen Fällen war das leicht, wenn z. B. (S. 342) eine Frau an Diphtherie stirbt, vier Tage später das Kind, welches sie noch während der Krankheit gesäugt hatte; wenn ferner, ohne dass sonst am Orte (in *La Ferrière* mit 250 Einwohnern)

Diphtherieerkrankungen vorkamen, eine junge Frau, der jenes Kind zur Pflege übergeben war, acht Tage nach der Inpflegenahme des Kindes an typischem Kehlkopfcroup zu Grunde geht; ebenso wenn (S. 339) von allen Nachbarorten kein einziger von der Diphtherie befallen wird mit Ausnahme eines Gehöftes, in welchem ein 45 jähriger Mann Diphtherie bekam, der vorher viel in einem Hause von *La Ferrière* war zu einer Zeit, als in demselben zwei Kinder an bösartiger Diphtherie krank lagen und starben.

Aber in anderen Fällen war die Ansteckungsquelle auf keine Weise zu finden; da ist es denn geradezu bewunderungswürdig, mit welchem Scharfsinn *Bretonneau* alle Möglichkeiten für das Zustandekommen der Diphtherie erwägt, und wie gewissenhaft er zu Werke geht, ehe er eine eigene Meinung äussert. S. 289 berichtet er, dass im Jahre 1823 in *Tours* mitten in diphtheriefreier Zeit ein einziges fünfjähriges Kind an Croup starb, ohne dass hinterher Diphtheriefälle auftraten.

Alle Zweifel, dass es wirklich Diphtherie war, mussten Angesichts des typischen Krankheitsverlaufes im Verein mit dem typischen Sectionsbefunde schwinden. Aber in Ermangelung eines gegenwärtigen Ansteckungsheerdes forscht *Bretonneau* weiter nach und erfährt endlich, dass vor drei Jahren in derselben Wohnung drei andere Kinder an diphtherischem Croup gestorben sind. „Peut-on soupconner que le germe de cette affection ait été conservé et transmis après un si long espace de temps?“

Wir stehen auch jetzt noch oft genug vor dieser Frage und unsere Antwort kann auch jetzt noch nicht viel anders lauten, als wie sie von *Bretonneau* gegeben wird (S. 342): „Sans doute cette affection est contagieuse; mais c'est certainement sous des conditions particulières, et qui lui sont propres qu'elle se transmet. Comment se conserve le germe qui la reproduit?“

Ausser diesen epidemiologischen Nachforschungen, um sich des ätiologischen Zusammenhanges zu vergewissern, hat *Bretonneau* auch von allen anderen Mitteln Gebrauch gemacht, die ihm zur Erforschung der Natur der Krankheit zu Gebote standen; und was die pathologisch-anatomische Untersuchung betrifft, so haben wir schon oben gesehen, dass er soviel Sectionen selber ausführte, wie sich dessen heutzutage nur wenige Aerzte, pathologische Anatomen mit eingerechnet, rühmen können.

Aber für ihn blieb der Sectionstisch immer nur die Stelle „ubi mors gaudet succurrere vitae"; nicht an sich war ihm der Sectionsbefund von Bedeutung, sondern nur insoweit, als er durch denselben besser die bei Lebzeiten des Kranken wahrgenommenen oder supponirten materiellen Veränderungen der Untersuchung zugänglich machen konnte.

So hat er alle Methoden naturwissenschaftlicher Forschung der damaligen Zeit ausgenützt, und so ist es ihm gelungen, herauszufinden, was *wir* erst auf Grund unserer Kenntniss der Eigenschaften und Fähigkeiten der von aussen stammenden krankmachenden Ursache entdecken konnten, vor Allem den Polymorphismus der diphtherischen Infection, bedingt durch örtliche, zeitliche und individuelle Disposition und besonders auch bedingt durch die Verschiedenheit der Invasionspforten, durch welche der Krankheitskeim in den Organismus eintritt.

Er selbst ist darauf aufmerksam geworden, dass ausnahmsweise auch einmal die Zunge und der Oesophagus die Primäraffection zeigen; ferner hat er auf Grund von Beobachtungen anderer Autoren, wie *Guersant* (S. 53) und *Starr* (S. 54) in Frankreich, *Samuel Bard* in Amerika, uns überliefert, wie nach Entblössung der Epidermis durch Vesicantien auch von der Cutis der diphtherische Process ausgehen kann, und seine Aus-

führungen darüber entsprechen durchaus schon im Wesentlichen der Schilderung, die uns *Henoch* von diesen exceptionellen Erscheinungsformen der Diphtherie giebt, wenn er (Seite 724 seiner Vorlesungen) die Lippenschleimhaut, die Conjunctiva, Gesicht und Ohren (bei vorhandenem Ekzem), die übrige äussere Haut, die Genitalien, auf Grund eigener Untersuchungen als gelegentlich diphtherisch inficirte Stellen anführt.

Besonders bewunderungswürdig ist aber, was *Bretonneau* über das Stationärwerden der Krankheit beim Einzelnen und über das Aufhören derselben in der Gesammtbevölkerung sagt, indem er schon dasjenige Resultat vorgreift und mit grösster Schärfe präcisirt, welches wir erst als Frucht der neuesten Immunitätsarbeiten anzusehen gewohnt sind, soweit wir überhaupt uns mit diesem schwierigsten unter allen dem Arzte aufstossenden Problemen ernsthaft beschäftigt haben. „Ordinairement (sagt er S. 54) quelques jours après son invasion, la marche rapide de la diphthérie se ralentit. Ce phenomène ne lui est particulier; il se reproduit dans plusieurs autres maladies, et les symptomes locaux de la syphilis, par exemple, après avoir assez rapidement leur plus haut degré d'intensité et d'étendue, perdent bientôt de leur activité. Dans le cas présent, cette tendance à l'état stationnaire est d'une importance toute particulière pour le pronostic, puisque c'est par sa propagation dans les voies aëriennes que l'inflammation pelliculaire devient funeste. En effet il n'y. a pas le moindre rapport entre le danger d'une affection pelliculaire de la bouche, si grave qu'on la suppose, pourvu surtout que le mal en s'étendant ait déjà perdu une partie de son énergie, et le péril auquel expose une petite tache diphthéritique qui se montre d'abord à la surface des tonsilles, d'où elle peut se propager en peu de jours, quelques fois même en peu d'heures à

la trachée et bientôt aux dernières ramifications des bronches.

L'organisme semble acquérir par accoutumance la faculté de résister aux maladies, comme il acquiert la faculté de résister à l'action graduée des poisons et des venins. On l'obtient, pour un temps plus ou moins durable, en payant un premier tribut à la variole, à la vaccine, au climat, sans parler de l'inaptitude à contracter la blénorrhagie, inaptitude qui peut aussi s'acquerir et s'entretenir, si on en croit les assertions de *John Hunter*.

Peut-être cette influence de l'habitude contribue-t-elle à l'extinction de quelques affections contagieuses épidémiques en usant la disposition à les contracter.

Es ist ein „vielleicht", mit dem er seine Zurückführung des Aufhörens von Epidemieen auf das Immunwerden der Individuen, nachdem sie leichtere Infectionen erlitten haben, einleitet. Aber schliesslich sind wir auch jetzt noch nicht über die blosse Möglichkeit dieses Erklärungsprincips hinausgekommen.

Auf gleicher Höhe, wie diese epidemiologischen Bemerkungen, steht seine Beschreibung von der specifischen Natur der diphtherischen Entzündung. Wenn ich diese hier in extenso antühre, dann geschieht es hauptsächlich auch deswegen, weil ich eine bessere nirgends gefunden habe und weil ich mir auch kaum einen adäquateren anatomischen Ausdruck für die specifisch diphtherischen Processe denken kann, als den von *Bretonneau* gefundenen.

S. 40 ff. sagt er: „Es ist manchmal ziemlich schwer, den organischen Process dieser Veränderung zu verfolgen, von welchem die Exsudation, die hinterher ein festes Produkt liefert, ausgeht. Oft beschränkt sich diese Veränderung auf punktförmig auftretende rothe, unregelmässig verbreitete Flecke, ohne jede Spur von Schwellung; selbst eine etwaige Schwellung des submucösen Zellgewebes

involvirt durchaus nicht auch eine solche der Schleimhaut selbst. Was die letztere betrifft, so ist sie an einer Schwellung des darunter und in der Nähe befindlichen Gewebes nicht mehr betheiligt, als die Haut über den geschwollenen Lymphdrüsen, welche in der Gegend der diphtherischen Schleimhautpartien gelegen sind.

Die Lymphdrüsenschwellung ist regelmässig vorhanden; und sie ist gleich Anfangs verhältnissmässig stark ausgesprochen, correspondirt aber durchaus nicht immer in ihrer Stärke mit der Intensität und Extensität der diphtherischen Entzündung. Zweimal sah ich, wie die diphtherische Drüsenschwellung genau den gleichen Verlauf und Ausgang in Eiterung nahmen, wie das bei Bubonen beobachtet wird.

Diese fleckweise Röthe der Schleimhaut, welche ganz oberflächlich bleibt und ohne Verdickung der Schleimhaut besteht, trotzdem aber sich mit festwerdenden Exsudaten von ausserordentlicher Reichlichkeit vergesellschaftet, ist es, die mir der diphtherischen Entzündung einen ganz besonderen Charakter zu verleihen scheint.

Ich würde noch nicht ganz ausdrücken, was ich darüber denke, wenn ich nicht noch hinzufügte, dass ich in dieser zur Ausscheidung von speckhautähnlichem Exsudat führenden Entzündung eine ganz specifische Phlegmasie erblicke, welche von einer katarrhalischen Entzündung ebenso verschieden ist, wie der Milzbrand von einem Herpes zoster, die ferner von der scarlatinösen Erkrankung noch mehr verschieden ist, als die Scarlatina von den Pocken; kurz, dass es sich hier um eine Krankheit sui generis handelt, welche ebensowenig ein höherer Grad eines Katarrhs ist, wie die Ichthyosis (dartre squameuse) als höherer Grad des Erysipels angesehen werden kann.

Da ich nun unmöglich einer derartig specifischen Entzündung einen derjenigen Namen geben kann, mit

welchen man partielle Erscheinungsformen derselben belegt hat, so sei es mir gestattet, diese specifische Phlegmasie als „Diphtheritis“ (von διφθερα, pellis, exuvia, vestis coriacea und διφθερόω gleich corio obtego) zu bezeichnen.

Je mehr ich meine Aufmerksamkeit den charakteristischen Merkmalen der diphtherischen Entzündung zuwandte, um so mehr erwiesen sich dieselben als durchaus verschieden von denen jeder anderen Entzündung. Wenn man mikroskopisch die am lebhaftesten in der Entwicklung begriffenen circumscripten Flecke untersucht, welche vom blossen Auge punktförmig und zwar als rothe und als weisse Punkte gesehen werden, so erkennt man eine äusserst feine Vascularisirung der Schleimhaut und dass die lebhaft gerötheten Punkte in derselben kleine Ekchymosen sind, während die weissen Flecke durch die vorspringenden Oeffnungen der Schleimhautfollikel repräsentirt werden.

Was die Verbreitungsweise der diphtherischen Entzündung betrifft, so geschieht dieselbe in ganz eigenartiger Weise; *sie schreitet in ähnlicher Weise vor, wie ein Flüssigkeitstropfen, der in die Umgebung sich imbibirt und an abhängiger Stelle heruntergleitet.* (L'inflammation s'y étend à peu près comme un liquide qui s'épanche ou qui coule.)

Oft erkennt man, wie ein langer, schmaler Streifen vom tiefsten Roth, sich in den Pharynx hinein verbreitet, oder nach der Trachea hinuntersteigt, zuweilen auch mehrere solcher Streifen nebeneinander. In der Mitte jedes dieser Streifen entsteht nun überall das feste Exsudat. In diesem frühesten Stadium der Exsudatbildung kann man noch rundliche Oeffnungen oder vielmehr halbdurchscheinende Bläschen in den Concretionen beobachten.“

. . . . „Nun dehnt sich allmählich der Process auch in die Breite aus, bis zusammenhängende Lamellen ent-

stehen, die bloss durch Exsudatpfröpfe, welche in die Oeffnungen der Schleimhaut*follikel* hineingehen, an der darunterliegenden Schleimhaut festhaften. Löst sich aber solch' eine Lamelle los, dann nimmt die Röthung der Schleimhaut zu; es entsteht von Neuem eine Membran, die durch Nachschübe verdickt wird und gradatim mit zunehmender Verdickung an der organisirten Schleimhaut immer mehr festhaftet."

(Ferner S. 51): „Mit zunehmender Verdickung und engerem Connex zwischen Schleimhaut und Pseudomembran wird auch die Schleimhaut selbst mehr und mehr verändert: *es kann dann vorkommen, dass sogar das Exsudat in der Schleimhaut eingelagert ist.* Erosionen und Ekchymosen entstehen an den einer Reibung ausgesetzten Punkten und wenn nun noch Blut austritt, dann entstehen jene Veränderungen der ursprünglich weissen und geruchlosen Membran, die zu einer Putrefaction führen, welche den specifischen Charakter der Diphtherie ganz verdecken kann."

Das ist das anatomische Bild des diphtherischen Entzündungsprozesses, wie ich es auch bei der experimentell zu erzeugenden Diphtherie bei Thieren fand. Dagegen das Bild, wie es von pathologischen Anatomen entworfen wird, ist alles andere, bloss keine Diphtherie in *Bretonneau*'s Sinne.

Hören wir, wie beispielsweise *Orth* in seinem „Compendium der pathologischen Diagnostik" (III. Aufl. 1884) die diphtherischen Veränderungen schildert (S. 257 ff.):

„Nicht ungewöhnlich kommen auch *diphtherische* Erkrankungen im Kehlkopf und Trachea vor. Man wird nicht nur am Kehldeckel, sondern auch tiefer im Kehlkopf und in der Trachea zuweilen Membranen finden, welche nur mit grosser Gewalt sich entfernen lassen und unter denen die Schleimhaut in eine graue nekrotische Masse verwandelt erscheint. Am häufigsten sieht

man in der Trachea diese diphtherischen Veränderungen in der Nähe von Tracheotomiewunden, deren häufige diphtherische Infection ja allgemein bekannt ist. Die bei vielen Infectionskrankheiten, besonders bei acuten Exanthemen vorkommenden Entzündungen des Larynx und der Trachea nehmen oft einen diphtherischen Charakter an. Besonders bei Variola kommen kleinere diphtherische Herde in der Trachea (meist über den Knorpelringen) vor, die oft fälschlich für Pockenpusteln gehalten worden sind. Gerade zu den diphtherischen Affectionen des Larynx und der Trachea, aber auch zu den auf die Pharynx beschränkten, gesellen sich leicht durch Einathmen kleiner Partikel der diphtherischen Massen entstandene Pneumonieen, welche meist katarrhalische Bronchopneumonieen sind, aber, wenn die diphtherischen Massen zugleich Fäulnissstoffe enthielten, auch einen gangränösen Charakter annehmen können. Die fibrinösen und diphtherischen Entzündungen kommen hier fast stets im Anschluss an ähnliche Veränderungen am Rachen vor, doch kann auch der Rachen frei sein, ohne dass deswegen die Entzündungsursache eine andere zu sein brauchte.“ Auf Seite 246—249 bespricht *Orth* eingehender den makroskopischen und mikroskopischen Befund bei der Pharynxdiphtherie. Danach sind ihm Diphtherie und Croup „höhere Grade von Entzündung“ und (S. 248) „die Diphtherie des Gaumens und Rachens kann durch verschiedene Ursachen erzeugt werden.“ Die vorzugsweise bei Kindern auftretende Form will er, *Senator* folgend, als „*Synanche*“ bezeichnet wissen.

Damit wäre denn wissenschaftlich die Diphtherie als ätiologisch einheitliche Infectionskrankheit aus der Welt geschafft.

Man hat der jüngeren Generation von Aerzten den „historischen Sinn“ in der medicinischen Wissenschaft abgesprochen; ich glaube aber, wir brauchen diesen Vorwurf nicht zu tragisch zu nehmen in einer Zeit, wo

der medicinischen Forschung neue Gebiete erschlossen sind, deren Bearbeitung lohnender ist, als die Beschäftigung mit den Lehrmeinungen einer von der Beobachtung des lebenden kranken Menschen losgelösten Pathologie. Ja fast möchte ich durch meine historisch-kritischen Studien bei denjenigen Krankheiten, mit welchen ich mich genauer beschäftigt habe, zu der Meinung kommen, dass die doctrinären Anschauungen der pathologischen Anatomie der letzten 50 Jahre erst ein überwundener Standpunkt werden müssen, ehe man mit Aussicht auf Erfolg bei den Infectionskrankheiten an eigene productive Arbeit herangehen kann.

Was die Diphtherie betrifft, so muss sich schon bei der bisherigen Analyse des Wesens und der Erscheinungsformen dieser Infectionskrankheit ein solches Urtheil aufdrängen. In noch höherem Grade wird sich aber bei der Besprechung der weiteren positiven Errungenschaften in der Diphtherieforschung zeigen, wie die Herrschaft einer einseitig pathologisch-anatomischen Betrachtungsweise der Construction eines Krankheitsbildes hinderlich sein musste, in welchem das *ätiologische* Moment entscheidend ist für die Zugehörigkeit ganz verschieden aussehender Krankheitsformen zu demselben.

Ganz besonders deutlich tritt dies zu Tage bei derjenigen diphtherischen Erkrankung, die uns beim Lebenden in Gestalt von Lähmungserscheinungen entgegentritt. Nichts von denjenigen Charakteren, die an der Leiche als Kriterium für die Diphtherie geltend gemacht werden, ist hier zu finden, und trotzdem ist gerade die Erzeugung specifisch-diphtherischer Lähmungserscheinungen, mit ihrem ganz eigenthümlichen Auftreten erst nach Ablauf des local diphtherischen Processes und mit ihrem zur spontanen Heilung hinneigenden Verlauf, entscheidend gewesen für die Beweiskraft der ätiologischen Untersuchungen von *Roux* und *Yersin*.

Hier ist es einleuchtend, dass nicht der pathologische Anatom das Superarbitrium darüber abgeben kann, ob wir intra vitam eine richtige Diagnose gestellt haben; ebensowenig aber kann er es in den zahlreichen anderen Fällen, wo functionelle Störungen einer Krankheit ihren specifischen Stempel aufdrücken, beim Tetanus, bei syphilitischen, leprösen und vielen anderen Infectionen.

Für den gut beobachtenden Arzt sind gewisse Lähmungsformen so zweifellos diphtherische Erkrankungen, dass beispielsweise *Henoch* die Diagnose auf Diphtherie auch dann zu stellen sich für berechtigt hält, wenn er in Diphtherieepidemieen eine *Gaumenlähmung* zu Gesichte bekommt, ohne dass vorher eine Rachendiphtherie constatirt worden ist; und doch würde auch die sorgfältigste anatomische Untersuchung nicht im Stande sein, hier die ärztliche Diagnose zu bestätigen. Gleichwohl werden wir zur näheren Erforschung des anatomischen Substrats auch dieser Krankheitsformen jede Gelegenheit und jedes Mittel benutzen, aber nicht in dem Glauben, welcher in den letzten Jahrzehnten grossgezogen wurde, dass wir erst in die pathologischen Institute gehen müssten, um autoritativen Aufschluss über die bei solchen Untersuchungen anzuwendenden Methoden zu bekommen.

Diphtherische Lähmungen sind schon in sehr frühen Zeiten ärztlicherseits beobachtet worden.

Ghisi erwähnt in seinem berühmten Briefe aus dem Jahre 1749 (Cremona), dass sein eigener Sohn, nachdem derselbe von der häutigen Bräune fast vollständig geheilt war, von einer Gaumenlähmung befallen wurde und fügt hinzu: „Wir *(Ghisi* und *Scotti)* überliessen es der Natur, die Heilung dieser merkwürdigen Nachkrankheit zu besorgen, welche man ausserordentlich häufig bei solchen Personen beobachtet, die von der ursprünglichen Krankheit schon wiederhergestellt waren, und

die etwa einen Monat lang nach erfolgter Heilung der Angina und des sich an dieselbe anschliessenden Drüsenabscesses bei dem eigenen Kinde andauerte; dasselbe sprach andauernd durch die Nase und flüssige Speisen liefen oft durch die Nase zurück" (citirt nach *Bretonneau*, Traité de la diphtherite S. 460). Der *Ghisi*'sche Brief scheint sehr schwer zu haben zu sein; *Bretonneau* fand ihn in keiner Bibliothek, bekam aber schliesslich ein Originalexemplar durch Dr. *Double*.

In demselben Jahre (1749) gab auch *Chomel* in seiner Dissertation „Sur le mal de gorge gangréneux" eine naturgetreue Schilderung der Gaumenlähmung; eine Dame (Demoiselle *de Bonac*) wurde in einem Hause, in welchem mehrere Kinder an häutiger Bräune krank waren, gleichfalls von dieser Krankheit ergriffen, aber bald geheilt. 40 Tage später stellten sich Lähmungserscheinungen bei ihr ein „La malade parlait beaucoup du nez, était louche et contrefaite; mais en reprenant ses forces elle a repris aussi de jour en jour son état naturel (citirt nach *Maingault* „De la paralysie diphthérique" Paris 1860 S. 3).

Wir sehen also, dass schon in den ersten beglaubigten Fällen von Diphtherie, und zwar an den weitest von einander entfernten Orten, Lähmungserscheinungen die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich lenkten; so citirt *Maingault* (S. 3), auch *Samuel Bard*, welcher aus *New-York* ungefähr zu gleicher Zeit mit den beiden obengenannten Autoren folgenden Krankheitsfall berichtete. Ein zweieinhalbjähriges Mädchen, welches Angina und Croup überstanden hatte, und dann vollständig stimmlos wurde, konnte feste Speisen ziemlich gut zu sich nehmen, Flüssigkeiten verursachten aber Hustenanfälle und wurden sehr schlecht geschluckt. Die letzteren Symptome verloren sich ziemlich schnell; dagegen dauerte die Aphonie und eine allgemeine Schwäche sehr lange

an; das Gehen ohne Unterstützung lernte die kleine Kranke erst 12 Monate später.

Maingault, dessen umfangreiche Monographie über die diphtherischen Lähmungen sehr lesenswerth ist, bringt Auszüge über Krankenbeobachtungen von dem jüngeren *Sédillot* (1810), *Guimier*, *Ozanam*, *Loyateté*, hebt besonders rühmend hervor *Orillard* (Société de Poitiers 1834—36), welcher ausser Gaumenlähmungen auch Taubheit und Sehstörungen als diphtherische Rachenkrankheiten beobachtete, und eine sehr exacte Schilderung von Muskelschwäche und Zittern der Extremitäten, sowie von tabischen Erscheinungen entwarf; er zählt weiter Beobachtungen auf von *Thirial* (Assistent von *Trousseau*) und geht dann genauer auf die grundlegenden Untersuchungen von *Trousseau* selber ein, von denen ab die Litteratur über diphtherische Lähmungen fast unübersehbar anschwillt.

Trousseau's scharf entworfene Krankheitsbilder sind hauptsächlich durch seine klinischen Vorlesungen Anfangs der fünfziger Jahre weiteren Kreisen bekannt geworden. Ich will bloss noch erwähnen, dass in dieser Zeit auch *Bretonneau* noch wieder aus dem grossen Schatz seiner Erfahrungen dieses Specialgebiet der Diphtherie bereichert hat in seiner Arbeit „Memoire sur les moyens de prévenir le développement et les progrès de la diphthérie", Archives générales de médecine Janvier 1855).

Zur Darstellung des *actuellen* Standes der Frage von den diphtherischen Lähmungen führe ich das jenige hier an, was *Henoch* darüber in seinem Lehrbuch der Kinderkrankheiten sagt (S. 747): „Die *„diphtherische Lähmung"* ist eine so häufige Nachkrankheit der Diphtherie, dass man in jedem Fall auf dieselbe gefasst sein muss. Ich selbst sah die Lähmung immer nur im Gefolge der Rachendiphtherie auftreten. Andere wollen sie auch nach der Diphtherie der Haut,

z. B. der Finger, beobachtet haben. Die Ansichten über die Bedingungen dieser Paralyse, die schon dadurch merkwürdig ist, dass die Beeinträchtigung des Nervensystems durch den Infectionsstoff sich meistens erst zu einer Zeit geltend macht, in welcher die Kranken die Infection längst überwunden zu haben scheinen, waren sehr getheilt. Erst in neuester Zeit haben sorgfältige Untersuchungen ergeben, dass es sich hier vorzugsweise um einen *neuritischen* Process in den peripherischen Nerven handelt, wobei aber analoge Veränderungen auch im Rückenmarke vorhanden sein können. *Déjérine* (Arch. de phys. normale et pathologique 1878) fand in den vorderen Wurzeln der Spinalnerven, wie auch in vielen peripherischen Nerven Fettkörnchenbildung und Schwinden der Achsencylinder, ausserdem Atrophie der Ganglienzellen in den Vorderhörnern und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, also eine *„parenchymatöse Neuritis und Myelitis"* und *P. Meyer* (Virch. Arch. Bd. 85 Heft 2) sah in einem Fall von sehr verbreiteter diphtheritischer Lähmung fast in allen peripherischen Nerven deutliche Zeichen einer parenchymatösen Neuritis (Zerklüftung des Markes, Kernwucherung in der *Schwann*'schen Scheide, Umwandlung in Körnchenzellen, Knötchenbildung durch Oedem und Schwellung des Bindegewebes). Dieselben Veränderungen fanden sich in den Wurzeln der Spinalnerven und in vielen Spinalganglien, während im Rückenmark selbst viele Ganglienzellen ihre Fortsätze ganz oder zum Theil eingebüsst hatten. Diese Befunde, sowie einige schon 1862 von *Charcot* und *Vulpian*, und 1867 von *Buhl* gemachte Beobachtungen fordern zu fortgesetzter Untersuchung des *peripherischen* Nervensystems bei der diphtherischen Lähmung auf. Auch in einem Falle von diphtherischer Herzlähmung mit plötzlichem Tode fand *Gombault* (bei *Gadet de Gassicourt* „Diphthérie prolongée", Revue mens. 1883 Janvier III. S. 349) zwar den

Vagus, die Medulla oblongata und die Herzmusculatur durchaus intact, aber, gleichwie in zwei anderen analogen Fällen, die vorderen Wurzeln der Spinalnerven wenigstens theilweise in ähnlicher Weise verändert, wie es von *Déjérine* beschrieben wurde.

Daneben können auch die Muskeln selbst entzündliche Veränderungen, interstitielle und fibrilläre, (*Hochhaus*, Virch. Arch. Bd. 124 Heft 2) darbieten, was besonders an denen des Gaumens und des Rachens leicht begreiflich ist. Wahrscheinlich handelt es sich um die Einwirkung des von den Bacillen producirten toxischen Stoffes auf das Muskel- und Nervensystem, da nach den Untersuchungen von *Roux* und *Yersin* (Ann. de l'Institut Pasteur 1889 Juin. — *Hansemann*, Virch. Arch. Bd. 115, 1889) dieser Stoff auch bei Thieren paralytische Symptome hervorbringt, die mit den bei Menschen beobachteten grosse Aehnlichkeit haben.

Die diphtherische Lähmung, welche grade nach den leichteren Fällen der Krankheit am häufigsten aufzutreten pflegt, kündigt sich in der Regel zwei bis drei Wochen nach Ablauf der Krankheit durch Paralyse des Gaumens an. Seltener tritt sie früher auf, so in einem meiner Fälle am zehnten, in einem anderen sogar schon am fünften Krankheitstage, worauf wenige Tage später der Tod an Herzlähmung erfolgte. Sehr häufig bleibt die Paralyse des Gaumens das einzige Lähmungssymptom. Die Kinder bekommen eine nasale mehr oder weniger unverständliche Sprache u. s. w."

S. 748: „Die Gaumenlähmung kann, wie ich wiederholt beobachtete, besonders in den niederen Ständen, das *erste* Zeichen sein, welches eine vorausgegangene, aber von den Eltern ganz übersehene, und spontan geheilte Rachendiphtherie verräth."

Ferner erwähnt dann *Henoch* Störungen des *Sehvermögens* durch Paralyse des tensor choroideae; weiterhin Parese der *Rachenmuskeln*, Ataxie und Kraftlosig-

keit der unteren Extremitäten, *Aphonia* paralytica, Lähmung der *respiratorischen Muskeln* mit sehr frequenter Athmung; Fehlen der *Sehnenreflexe*, insb. der patellaren.

Hemiplektische Formen hat *Henoch* nicht gesehen. Sensibilitätsstörungen seien sehr selten.

Aus dieser kurzen Uebersicht über das Krankheitsgebiet der diphtherischen Lähmungen ergiebt sich allein schon eine solche Mannigfaltigkeit der symptomatisch in Erscheinung tretenden Diphtherieformen, dass dem *Polymorphismus dieser Krankheit* vielleicht bloss noch die durch den Streptococcus longus entstehenden Erkrankungen des Menschen an die Seite gestellt werden können.

Demgegenüber nehmen selbst die Tuberculose und die Syphilis, klinisch betrachtet, einen relativ einförmigen Verlauf.

Noch weniger polymorph sind andere Infectionen des Menschen, wie die durch Malariaparasiten, durch den *A. Fraenkel*'schen Pneumoniebacillus, durch den Typhusbacillus erzeugten.

Und gar erst die Cholera asiatica, die Ruhr, der Tetanus, die Gonorrhoe sind in der Regel ganz scharf abgegrenzte Krankheiten.

Berücksichtigen wir aber die *gesammten* Erscheinungsformen der Diphtherie mit ihren örtlich, zeitlich und individuell zu Tage tretenden Differenzen, dann wird es begreiflich einerseits, dass es der Lebensarbeit und der Genialität eines Mannes wie *Bretonneau* bedurfte, um innerhalb derselben das einheitliche Band der gemeinsamen Aetiologie aufzufinden, und andererseits, dass für weniger weitblickende und weniger in das Wesen der Dinge eindringende Geister dieser Ariadnefaden, mit Hilfe dessen man sich in dem Laby rinth von Krankheitsformen zurechtfinden kann, immer von Neuem abriss und verloren ging, so lange, bis durch die Entdeckung des Diphtheriebacillus ein neues,

für den Kundigen einfaches und zuverlässiges Orientirungsmoment gegeben war.

In der That, wie sollte Jemand ohne epidemiologische Erfahrung auf den Gedanken kommen, dass eine Ataxie nur eine verschiedene Aeusserung derselben Ursache ist, die vor längerer Zeit bei den von ihr befallenen Individuen eine membranöse Gingivitis, oder eine Angina, oder einen Croup erzeugt hatte, wo doch der Sitz, das Aussehen und der Verlauf dieser ebenerwähnten Krankheitsformen so different sind, dass 60 Jahre nach den denkwürdigen Untersuchungen *Bretonneau*'s ein so hervorragender Kliniker wie *Gerhardt* ihre ätiologische Zusammengehörigkeit wieder in Frage stellen konnte? Wenn im 16. Jahrhundert *Ghisi* nach der Heilung seines Kindes von der Rachendiphtherie die Unfähigkeit desselben, flüssige Speisen zu schlucken und die Eigenthümlichkeit, durch die Nase zu sprechen, auf die überstandene Krankheit zurückführte, dann darf man die Erkennung eines solchen Causalnexus schon als Zeichen scharfer Beobachtungsgabe ansehen; indessen hier, wo die Lähmung an demselben Ort auftrat, der vorher den diphtherischen Belag zeigte, lag die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs noch ziemlich nahe.

Was alles aber musste voraufgehen, ehe der Scharfsinn medicinischer Forscher zu dem Resultat gelangen konnte, dass eine mikroskopisch sichtbare Kernvermehrung der Ganglienzellen in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks im letzten Grunde demselben ursächlichen Moment zuzuschreiben ist, welches viele Wochen vorher zu einem Exsudationsprocess an der Kehlkopfschleimhaut den Anstoss gegeben hatte, und dass auch eine Lähmung des tensor chorioideae, welche eigenthümliche Sehstörungen hervorruft, wieder nur eine differente Aeusserung desselben ist.

Leichter ist es geworden, ein anderes Krankheitsgebiet der Diphtherie einzuverleiben, von welchem bisher

hier nur flüchtig die Rede war: ich meine *die diphtherischen Erkrankungen der äusseren Haut.* Aber auch hier, welche Fülle von Beobachtungen, ehe man einigermaassen unterscheiden lernte, was von den membranbildenden und anderweitigen Hautkrankheiten zur Diphtherie gehört und was von derselben auszuscheiden ist!

Als erste Beobachter von Hautdiphtherie werden von *Bretonneau* citirt *Chomel* (1759) und *Samuel Bard* (1771). *Bretonneau* selbst sah nur wenig Fälle und *Trousseau* ist der eigentliche Begründer der Lehre von der Hautdiphtherie; in seinem Kinderhospital zu Paris und bei seinen im Regierungsauftrage erfolgten Reisen in die verschiedenen Departements von Frankreich zur Erforschung der Diphtherie, vor allem im département Loir-et-Cher, hat er ein riesiges Beobachtungsmaterial angesammelt.

Seine die Hautdiphtherie betreffenden Bemerkungen finden sich in einem „mémoire" (1830 publicirt in Archives générales de médecine t. XXIII. S. 383), ferner in seiner „clinique médicale" und in einem Bericht, der im „Journal de médecine et de chirurgie pratiques" VI. (p. 125) enthalten ist. Diese letzterwähnte Arbeit ist noch dadurch bemerkenswerth, dass hier zum ersten Male die egyptische Krankheit nicht, wie es von *Bretonneau* geschah, als *diphthérite* (Diphtheritis) bezeichnet wird, sondern als *diphthérie*; *Trousseau* wollte durch diese Namensänderung zum Ausdruck bringen, dass er *Bretonneau*'s Ansicht nicht theile, wonach die Krankheit local beginne, dass vielmehr die specifische diphtheritische Phlegmasie am Pharynx, an der Trachea, an der Haut u. s. w. Localisationen einer im Blut ablaufenden krankhaften Veränderung sind. Die von den pathologischen Anatomen später versuchte Scheidung des Wortsinnes in „Diphtherie" und „Diphtheritis" ist vielleicht auf *Trousseau*'s Vorgehen zurückzuführen, von welchem wir jetzt wissen, dass es von falschen Voraus-

setzungen den Ausgang genommen hat. Die Diphtherie ist thatsächlich, wie *Bretonneau* lehrte, eine Impfkrankheit, die in der Regel im Pharynx ihre Eingangspforte findet und hier erst locale Entzündungserscheinungen hervorruft, bevor sie zu einer allgemeinen Vergiftung führt; und eine diphtherische Pharynx- und Larynxaffection ist nicht etwa gleich den Pockenpusteln als Localeruption bei einer primär im Blute beginnenden Krankheit aufzufassen. Uebrigens wurde in Frankreich für die locale diphtherische Hauterkrankung auch noch ein besonderes Wort „diphthéroide" einzuführen versucht von *Boussuge* („de la *diphthéroide*", Thèses de Paris, No. 184 im Jahre 1860, eine Arbeit, bemerkenswerth durch anatomische Untersuchungen). Die Beobachtungen und Untersuchungen *Trousseau*'s haben noch eine weitere Verarbeitung erfahren durch seinen Schüler *Moynier*, welcher vier Fälle von Hautdiphtherie aus *Trousseau*'s Klinik beschrieben hat (Compte rendu des faits de diphthérie observés dans le service du professeur *Trousseau* pendant le premier sémestre de l'année 1859).

Von Wichtigkeit ist dann fernerhin *Robert*'s „diphthérie des plaies" (conférence chirurgicale 1860); in dieser Publication wird einer Verwechslung der fälschlich oft als „Wunddiphtherie" bezeichneten „pourriture d'hôpital" (Hospitalbrand?) mit wirklicher Hautdiphtherie vorzubeugen gesucht.

Wieder eine andere Krankheitsform schildert *Jobert de Lamballe* mit seinen Schülern *Chavanne* und *Blin*, welcher Diphtherieformen beschreibt, die er im Anschluss an operirte Urogenitalfisteln bei Frauen beobachtete.

Die am ausführlichsten alles zusammenfassende Arbeit über Hautdiphtherie dürfte aber die von *Gyoux* aus Bordeaux sein, welcher in einer Monographie vom Jahre 1869 („L'Etude statistique et hygiénique sur la diphthérie cutanée") 32 eigene Fälle beschreibt und eine

erschöpfende Literaturübersicht daselbst bringt, aus welcher auch ein grosser Theil der obigen Citate entnommen ist.

Trotz der im Laufe der Zeit recht stattlich gewordenen Zahl von Specialarbeiten und gelegentlich mitgetheilten Untersuchungen über die „diphthérie cutanée" scheint mir doch grade diese Krankheitsform auf Grund der gegenwärtig genauer erkannten bezw. besser beweisbaren Aetiologie der Diphtherieinfectionen noch einer Neubearbeitung bedürftig zu sein, und so mag zur leichteren Orientirung für spätere Untersuchungen dieser Literaturauszug hier stehen, ohne dass ich auf eine Analyse des Inhalts der citirten Arbeiten eingehe.

Hier und da wird gelegentlich der Mittheilung meiner eigenen experimentellen Untersuchungen auf manches darin Enthaltene noch zurückzukommen sein.

Ich schliesse hier denjenigen Theil der historisch-kritischen Uebersicht ab, in welchem von der Abgrenzung des Geltungsbereiches der Diphtherie die Rede war, soweit eine solche auf Grund von klinischen Beobachtungen kranker Individuen, auf Grund ferner von epidemiologischen Nachforschungen und endlich auf Grund von anatomischen Untersuchungen erfolgt ist, und übergehe absichtlich dabei die Geschichte der Irrungen, wie sie in den einseitigen Darstellungen namentlich der *englischen* Literatur, in nicht geringem Grade aber auch bis in die letzten Jahre hinein in der *deutschen* sich abgespielt hat. Unter den Publicationen, die ich dabei im Auge habe, befinden sich ganz ausgezeichnete Detailuntersuchungen; aber für das gesammte Krankheitsbild der Diphtherie liefern sie nur Beiträge, die kaum eine episodische Bedeutung in Anspruch nehmen können.

III.

Die Geschichte der ätiologischen Untersuchungen.

In dem vorhergehenden Abschnitte waren es hauptsächlich *französische* Aerzte, welche Arbeiten von bleibendem Werth für die Construction des Krankheitsbildes der Diphtherie und für die Beurtheilung ihrer Entstehungsweise geliefert haben, und wenn wir jetzt den offenen Brief *Bretonneau*'s aus dem Jahre 1869 mit seinem siegesgewissen Tone, in welchem der Polymorphismus dieser Krankheit trotz der durchaus einheitlichen Aetiologie hervorgehoben, ihr contagiöser Charakter in lebhaften Farben geschildert und die praktische Wichtigkeit der neu erworbenen Erkenntniss in den Vordergrund gestellt wird, noch einmal auf seinen Inhalt prüfen, dann werden wir gestehen müssen, dass nur vorübergehend noch durch die Lehrmeinungen pathologischer Anatomen und solcher Kliniker, welche durch dieselben sich leiten liessen, die wissenschaftlichen Errungenschaften *Bretonneau*'s und der grossen französischen Aerzte der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts verloren gehen konnten.

In diesem Abschnitt meiner historischen Untersuchungen interessirt uns in erster Reihe die Frage nach der Uebertragbarkeit der Diphtherie auf Versuchsthiere durch die Krankheitsproducte des von der Diphtherie ergriffenen Menschen.

Die ersten Andeutungen über eine Verwerthung experimenteller Untersuchungen für die Erkenntniss des Wesens der Diphtherie habe ich in der

„*Sammlung von Beobachtungen und Thatsachen*“, *welche die häutige Bräune (Croup) betreffen.*

Von *M. M. Friedländer* (Paris).

Uebersetzung in Tübingen 1808 (Cotta)

gefunden.

In dieser Sammlung ist das hauptsächlich von *Schwilgué* zusammengestellte litterarische Material enthalten, welches bei der Ausschreibung des *Napoléonischen Croup-Preises* von 12000 Francs (durch den Minister des Innern *Champagny* vom 21. Juli 1807) einer Commission zur Bearbeitung übergeben war. Der Commission gehörten die Herren *Moreau*, *Laënnec*, *Schwilgué*, *Pariset* und *Friedländer* an. *Schwilgué* selbst starb ganz unerwartet im Jahre 1808. Die Publication erfolgte gleich nach dem Tode *Schwilgué*'s, um den Bewerbern um den Croup-Preis „langweilige Nachuntersuchungen zu ersparen.“

In dieser Sammlung sind nun auch die sieben Kategorien von Fragen mitgetheilt, die von der Commission aufgestellt waren, und welche unter allen Umständen von den Preisbewerbern berücksichtigt werden sollten.

In der fünften Kategorie ist von der „Natur der schleimigen Concretion“ die Rede, „welche zum Entstehen der falschen Membran Veranlassung giebt“, und in der Erläuterung dazu wurde noch folgende Unterfrage gestellt (S. 70):

„*Besitzt zufolge der natürlichen Ursachen, die diese Concretion in der membranösen Bräune bestimmen, wohl die Kunst die Mittel, eine ähnliche Wirkung in lebendigen Thieren hervorzubringen? — Welches sind die Erscheinungen, die sich äussern, während man die Untersuchungen, die sie veranlassen, anstellt?*“

Die „Sammlung“ selbst giebt darauf folgende orientirende Auskunft: „Herr *Chaussier* ist der einzige Schriftsteller, der sich besonders mit dieser Art von Untersuchungen abgegeben hat. „In verschiedenen Versuchen, sagt er, die wir mit mehreren Thieren angestellt haben, sind wir durch beständiges Reizen dahin gelangt, auf der Oberfläche verschiedener Membranen, eine neue Art von Action hervorzubringen, die den Zustand der Villositäten der Secretionsoberfläche gänzlich verändert und ein Entwickeln von sehr sichtbaren Gefässen, die eingespritzt werden konnten, hervorgebracht hat, die wir zuweilen bis auf 2 ctm sich verlängern gesehen haben. (Essay sur les irritations 1807.)

Ein solches, auf der Basis der Lehre von den allgemeinen Entzündungsreizen erwachsenes Phänomen konnte nur dann zu der vorliegenden Frage in Beziehung gesetzt werden, wenn der Begriff einer specifischen, heterogenen Krankheitsursache in den Ideenkreis der Commission noch nicht eingetreten war; und auch hier wieder ist es *Bretonneau*, welcher zuerst (1821) im Experiment denjenigen Standpunkt einnahm, welcher als der einzig richtige zwar nicht ihn selbst, aber spätere Forscher zum Ziele führte.

Bretonneau zeigt sich in seinen Untersuchungen über die membranbildenden Fähigkeiten des Ammoniak, des Calomel, besonders aber des Cantharidenextracts als ein Experimentator ersten Ranges. Mit dem letzteren (S. 355—364 seines Traité) hatte er bei Hunden ein auf's täuschendste croupähnliches anatomisches Bild im Kehlkopf, der Trachea und den Bronchen von Hunden erzeugt. Aber er war weit davon entfernt, zu glauben, dass er nun damit einen dem Diphtheriecroup des Menschen entsprechenden Krankheitsprocess vor sich habe. In dem Capitel „Von der Specificität der diphtherischen Entzündung“ (S. 365 — 372) sagt er auf S. 368:

„Welches auch die Natur der diphtherisch entzündlichen Secretion sei, sie stellt eine Action dar, welche, ich gestehe es zu, in hohem Grade der des Cantharidenextractes gleicht. Aber damit ist auch die Analogie zu Ende; und je mehr sie ihren vollständigen Charakter entwickelt, um so zweifelloser tritt die Specificität in der verschiedenen Art des Verlaufes zu Tage. Man kommt dann zu der Ueberzeugung, dass diese beiden Arten der Entzündung, die unter einander eine so grosse Zahl von Beziehungen besitzen, durchaus nicht identisch sind; und ferner, dass die Gewissheit nur um so grösser dadurch wird, dass nicht jede zur Membranbildung führende Entzündung (inflammation couenneuse) wegen dieser Eigenschaft auch eine diphtherische Entzündung ist.

Es ist ja auch nicht so verwunderlich, dass zwischen zwei Arten der Schleimhautentzündung eine so grosse Aehnlichkeit herrschen kann, ohne dass sie deswegen aufhören, differenter Natur zu sein; verhält es sich denn mit mehreren anderen Entzündungsformen der Haut (phlegmasies cutanées) nicht ebenso? Obwohl es eines geübten Auges bedarf, um die Unterschiede, welche zwischen Scharlach und Masern bestehen, schnell zu erfassen, so wird ja doch kein verständiger Praktiker es für unnöthig oder für besonders schwierig erachten, diese beiden Krankheiten auseinanderzuhalten.“

Er erkannte ganz klar, dass der experimentelle Beweis für die Contagiosität der Diphtherie nur durch die Erzeugung derselben mit den Producten des diphtherischen Krankheitsprocesses selbst zu erbringen sei, und dementsprechend hat er auch Thierversuche angestellt; aber dieselben leisteten ihm nicht das, was er damit beweisen wollte. „J'ai fait des tentations inutiles pour communiquer la diphthérite à des animaux“ sagt er auf S. 85 seines „Traité“.

Damit ist nicht ausgeschlossen, dass er gar keine positiven Resultate bekommen hat; es ist ihm dabei vielleicht gegangen, wie *Lichtheim*, welcher gleichfalls erklärte (II. Congress für innere Medicin 1883), dass seine Resultate negativ gewesen seien, während wir aus der Beschreibung seiner Thierversuche erkennen können, dass er genau dasselbe gesehen hat, was wir jetzt mit Sicherheit als specifische Erscheinungsform diphtherischer Hautentzündung bei Thieren kennen. Ich gebe diese historisch bemerkenswerthe Beschreibung *Lichtheim*'s (S. 168 der Congress-Verhandlungen) hier wörtlich wieder.

„Ich meine, wenn man an die Frage der Aetiologie herantritt, soll man seinen Ausgang nehmen von derjenigen Form, welche vom Halse anfangend in die Respirationswege herabsteigt . . . Die Frage, ob diese im klinischen Sinne eine einheitliche Krankheit ist, glaube ich, werden wir nicht Anstand nehmen zu bejahen, und deshalb habe ich mit ihren Producten eine Reihe von Impfversuchen zu einer Zeit vorgenommen, wo die Technik noch nicht so entwickelt war, wie heutzutage . . . Diese Versuche schienen zu dem Resultate zu führen, dass auch diese Form der Diphtherie keine einheitliche Krankheit ist, dass auch von dieser Affection verschiedene Dinge erzeugt werden können. Es kann davon erzeugt werden die bekannte Impfkrankheit, die *Oertel* beschrieben hat, die ihren Ausgang nimmt von der Impfstelle mit ödematöser Infiltration der Gegend und längs der Lymphbahnen fortschreitet. Eine zweite Form, die viel seltener vorkam, war ganz anderer Natur. Sie bestand in einer eigenthümlichen, von der Impfstelle ausgehenden nekrotisirenden Entzündung."

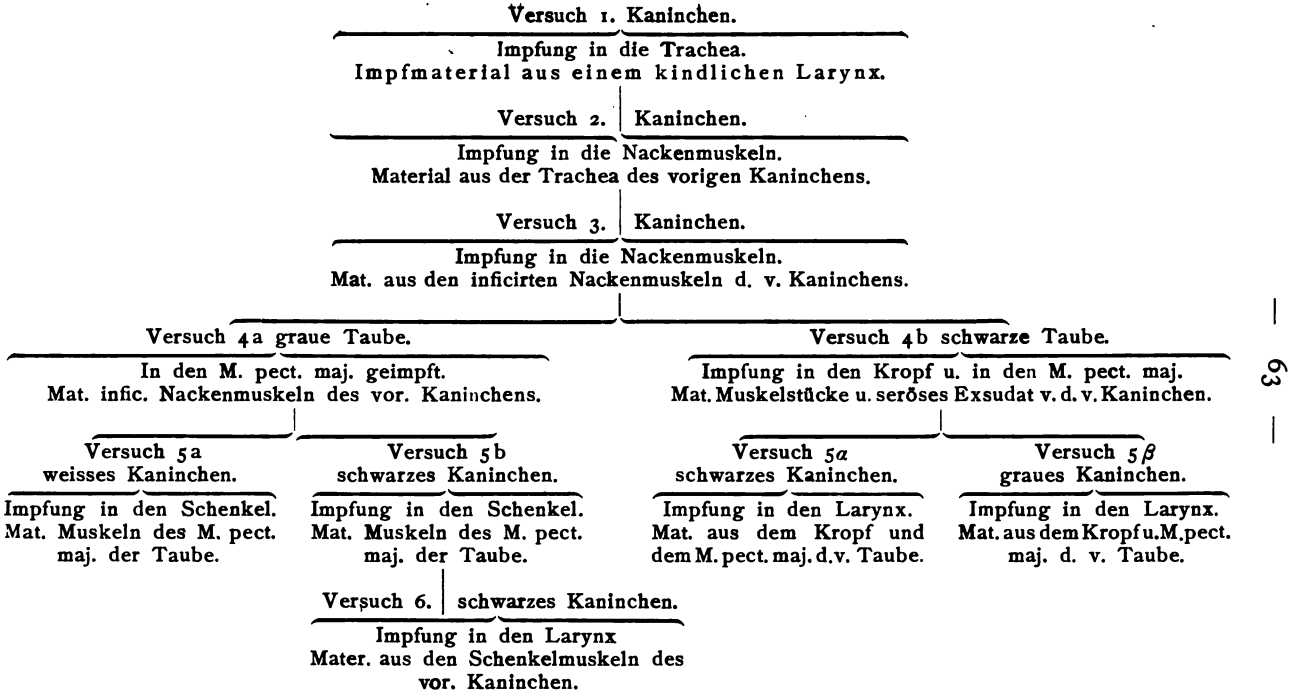
Wenn *Lichtheim* dazu sagt: „Welchen Schluss habe ich aus diesen Resultaten gezogen? Den, dass alle diese Krankheiten absolut nichts mit der Diphtherie zu

thun haben", so spricht das nur für die Strenge seiner Selbstkritik, welche, auch wenn sie über das Ziel hinausschiesst, viel höher steht, als wenn Jemand umgekehrt nichts beweisende Versuche anstellt und daraus ein positives Ergebniss ableitet, welches dann später sich zufällig als richtig erweist.

Derjenige Autor, welcher zuerst nicht bloss richtige specifisch-diphtherische Entzündungen bei Thieren willkürlich erzeugte, sondern auch in beweiskräftiger Form daraus die Contagiosität der Diphtherie ableitete, ist *Oertel*, der scharfsinnige Begründer einer rationellen Therapie von Circulationsstörungen, durch deren Uebertragung in die Privat-Praxis später *Schweninger* sich in weiteren Kreisen bekannt gemacht hat.

Vor *Oertel* hatte schon *Trendelenburg* in einer Arbeit „Ueber die Contagiosität und locale Natur der Diphtheritis" (Arch. f. klin. Chir. Bd. X S. 720) an Kaninchen und Tauben mit diphtheritischen Membranen elf mal (bei acht Kaninchen und drei Tauben) eine pseudomembranöse Entzündung der Luftröhre und einmal der Kropfschleimhaut erzeugt und damit den Grund gelegt für weitere Untersuchungen; was aber *Oertel*'s Versuche besonders auszeichnet, das ist die Uebertragung der Diphtherie nicht bloss direct vom Menschen auf's Thier, sondern auch die Fortpflanzung derselben von Thier zu Thier und weiterhin die Erkennung solcher specifischer Entzündungsproducte als diphtherischer, bei denen statt einer Membranbildung, die ödematöse Entzündung, Ekchymosirung und Nekrotisirung in den Vordergrund der Beobachtung treten.

Oertel hat seine Beobachtungen veröffentlicht im Archiv für klinische Medicin Bd. VIII (1871, 115 Seiten). Von seinen Versuchsreihen ist es namentlich die fünfte, welche uns hier interessirt, und über deren Anordnung folgende tabellarische Darstellung Auskunft giebt.


Versuch 1. Kaninchen.
Impfung in die Trachea.
Impfmaterial aus einem kindlichen Larynx.
Versuch 2. Kaninchen.
Impfung in die Nackenmuskeln.
Material aus der Trachea des vorigen Kaninchens.
Versuch 3. Kaninchen.
Impfung in die Nackenmuskeln.
Mat. aus den inficirten Nackenmuskeln d. v. Kaninchens.
Versuch 4a graue Taube.
In den M. pect. maj. geimpft.
Mat. infic. Nackenmuskeln des vor. Kaninchens.
Versuch 4b schwarze Taube.
Impfung in den Kropf u. in den M. pect. maj.
Mat. Muskelstücke u. seröses Exsudat v. d. v. Kaninchen.
Versuch 5a
weisses Kaninchen.
Impfung in den Schenkel.
Mat. Muskeln des M. pect.
maj. der Taube.
Versuch 5b
schwarzes Kaninchen.
Impfung in den Schenkel.
Mat. Muskeln des M. pect.
maj. der Taube.
Versuch 5α
schwarzes Kaninchen.
Impfung in den Larynx.
Mat. aus dem Kropf und
dem M. pect. maj. d. v. Taube.
Versuch 5β
graues Kaninchen.
Impfung in den Larynx.
Mat. aus dem Kropf u. M. pect.
maj. d. v. Taube.
Versuch 6. schwarzes Kaninchen.
Impfung in den Larynx
Mater. aus den Schenkelmuskeln des
vor. Kaninchen.

Die aus den Experimenten sich ergebenden Schlüsse lasse ich hier mit *Oertel*'s eigenen Worten folgen:

„In dieser Versuchsreihe hat somit das Contagium mit dem letzten Experimente bereits sechs Thierkörper, zuerst die Körper von drei Säugethieren, dann den von einem Vogel, und schliesslich wieder jene von zwei Säugethieren durchwandert und bis zum letzten sich noch wirksam erwiesen.

In gleichem Sinne wurden ferner noch zwei Versuchsreihen ausgeführt.

Die erste Versuchsreihe umfasste drei Versuchsthiere, von denen das erste mit diphtheritischem Contagium aus einer menschlichen Leiche in die Trachea geeimpft wurde; von dem daselbst sich entwickelnden diphtheritischen Exsudate wurden dem zweiten kleine Stückchen in die Nackenmusculatur eingebracht nnd von den Krankheitsproducten dieses Thieres die Trachea des dritten inficirt. Der Erfolg war beim ersten Kaninchen ein vollkommener, der zweite Versuch glich in seinem Ergebniss dem fünften b der vorigen Versuchsreihe, und bei dem dritten Kaninchen kam es zu keiner Entwicklung einer Pseudomembran in der Luftröhre, während die allgemeinen Erscheinungen Aehnlichkeit mit jenen des sechsten Versuchs der vorigen Reihe hatten.

Die letzte Versuchsreihe umfasste vier Thiere und die Impfung geschah in der Weise, dass das erste Thier von menschlichem Contagium in die Trachea geimpft wurde, und den übrigen immer diphtheritische Massen von dem vorhergehenden Thiere, und zwar dem zweiten in die Nackenmuskulatur, dem dritten in den Oberschenkel, dem vierten wieder in die Trachea eingebracht wurden. Der Erfolg war bei allen vier Thieren ein vollkommen günstiger, und beim letzten Kaninchen kam es zur Entwicklung einer etwa ein Millimeter dicken Pseudomembran in der Luftröhre, die bis über die Mitte derselben hinabreichte.

Schluss.

Durch die Möglichkeit, die Diphtherie auf Thiere zu übertragen ist es, wie ich glaube, auf experimentellem Wege gelungen, die Frage über den Charakter dieser Krankheit und den Gang ihrer Entwicklung in erster Linie zu beantworten.

Nach diesen Ergebnissen beginnt die Diphtherie local und verbreitet sich allmählig in kürzerer oder längerer Zeit über den

inficirten Körper, zerstört immer grössere Parthien seiner Gewebe bis sie durch allgemeine Blutvergiftung als allgemeine Infectionskrankheit die Lebensfähigkeit des Organismus aufhebt, den Tod desselben herbeiführt.

Die Krankheit haftet somit zuerst an einer ergriffenen Stelle, dem Infectionsheerde, wenn wir diese zuerst erkrankte Parthie so nennen wollen, und breitet sich von da radienförmig über den Körper aus.

Es ist dieses Verhältniss das vollkommene Gegentheil von jener Ansicht, nach welcher diese Krankheit zuerst als allgemeine Infectionskrankheit, deren Gift auf irgend eine Weise durch Lunge, Magen oder Darm ohne örtlich wahrnehmbare Zerstörungen aufgenommen wurde, den ganzen Organismus durchdringen und schliesslich in centripetaler Richtung an einer Stelle sich gipfeln und dort sich localisiren soll.

Wo das diphtheritische Contagium am Körper haftet, erzeugt es überall zuerst eine locale Erkrankung und von den anatomischen Verhältnissen der afficirten Theile, ihrer leichtern Durchdringbarkeit, und ihrem Resorptionsvermögen wird es abhängen, in welcher Zeit dieses Contagium immer weiter um sich greifen, den Körper durchseuchen und aus der localen Infection die Erkrankung des ganzen Organismus, die allgemeine Infectionskrankheit herausbilden wird. Dieser Fall wird am schnellsten natürlich da eintreten, wo das diphtheritische Contagium Wunden inficirt, und die durchschnittenen Saftcanälchen, Lymph- und Blutgefässe ein rasches Aufsaugen des auf der Wundfläche haftenden und mit rapider Schnelligkeit sich vermehrenden Giftes vermitteln. So verendeten nicht selten Kaninchen, welchen diphtheritische Exsudatstückchen in das Unterhautzellgewebe und in die Musculatur eingebracht wurden, innerhalb 30 Stunden. Es erklärt sich aus diesen Versuchen die ausserordentliche Gefahr für Wunden, wenn sie vom diphtheritischen Contagium inficirt werden, und der Tod tritt bei hochgradigem Umsichgreifen des Processes unter denselben Bedingungen ein, wie bei jenen unter die Haut und in die Muskeln geimpften Kaninchen. In diesen Fällen ist der Krankheitsprocess, der sich aus der Infection der Wunde entwickelt, identisch mit jenem, welcher durch die Infection der Schleimhäute des Rachens und der Luftwege überhaupt entsteht, und die so auffallenden divergirenden Erscheinungen werden

lediglich nur durch die Verschiedenheit der getroffenen Gewebe, ihre Reaction und der durch den Process gesetzten Functionsstörung und der Rückwirkung dieser auf den Gesammtorganismus bedingt. Da das diphtheritische Contagium ohne Zweifel von der atmosphärischen Luft transportirt werden kann, an verschiedenen Gegenständen, mit welchen unser Körper in Berührung kommt, zu haften vermag, so ist eine directe Uebertragung von Rachen- und Kehlkopfsdiphtherie, und das epidemische Vorkommen dieser Krankheit an einem bestimmten Orte für die diphtheritische Infection einer Wunde nicht als nothwendig zu erachten.

Durch die Versuche mit Ammoniak wurde gezeigt, dass es durch Einträufeln einiger Tropfen dieser Flüssigkeit in die Luftröhre von Kaninchen möglich ist, einen Process zu erregen, welcher mit der croupösen Entzündung alle anatomischen Charactere theilt, und dessen Exsudat ähnliche Elemente aufweist, wie sie in einer diphtheritisch inficirten Trachea gefunden werden. Dagegen fehlte in allen diesen Versuchen jede Spur jener furchtbaren Zerstörungen, welche die Diphtherie als allgemeine Infectionskrankheit charakterisiren, so dass wir nach diesen Experimenten beide Processe streng auseinanderhalten müssen. Die Diphtherie kann eine croupöse Entzündung hervorrufen, der Croup kann nie die Grenzen einer localen Entzündung überschreiten. Wir sind bis jetzt nicht im Mindesten zur Annahme berechtigt, dass nur das diphtheritische Contagium diese Entzündung beim Menschen hervorruft, und nicht auch andere schädliche Einflüsse in der Natur, atmosphärische Verhältnisse u. s. w. dieselbe Einwirkung auf eine empfängliche Trachealschleimhaut ausüben können.

Die für den diphtheritischen Process eigenthümlichen Zerstörungen wurden in allen Versuchen durch die Vegetation von pflanzlichen Organismen, von Pilzen hervorgerufen, die auf verschiedene thierische Körper übertragbar sind, dort auf der Höhe der Krankheit in Milliarden den Organismus durchsetzen, immer die gleichen Erscheinungen hervorrufen, und mit deren Elimination und deren Verschwinden die Einleitung eines allmähligen Heilungsprocesses einhergeht. Ich habe diese pflanzlichen Organismen, diese Pilzformen als Fäulnisshefe, nach dem Vorgang von *Hallier* als Micrococcus bezeichnet, und mich enthalten, die

rein botanische Frage über ihre Natur und Abstammung an diesem Orte zu besprechen. Sie gehören einer Gruppe an, deren Form bei ihrer ausserordentlichen Kleinheit, indem sie an der Grenze des Sichtbaren stehen, in Beziehung auf ihre Organisation noch höchst ungenügend bekannt sind, und unter den Gattungsnamen Vibrio, Bacterium, Zoogloea *Cohn* etc. zusammengefasst wurden. *Naegeli* hat sie als Schizomyceten bezeichnet, welche morphologisch betrachtet, von den Pilzen auszuschliessen und den Oscillarien an die Seite zu stellen seien, wenn auch ihr Vegetationsprocess dem der Pilze gleich sei. *Hallier* endlich hält diese pflanzlichen Organismen für die Hefeformen bestimmter aërophytischer und anaërophytischer Pilze, aus welchen sich letztere unter bestimmten Verhältnissen entwickelten, so dass aus solchen kleinsten Zellchen, die oft von einander nicht zu unterscheiden sind, durch Cultur ganz specifische Pilze herangezogen werden könnten, und somit jedem Pilze eine eigene wenn auch mikroskopisch nicht im Vornherein bestimmbare Hefe entspreche. Die endgültige Entscheidung dieser Fragen wird den späteren Untersuchungen der Botaniker anheimfallen, für uns sind an diesem Orte die in den obigen Versuchen aufgefundenen Thatsachen allein von Wichtigkeit.

Ueber die Vegetation der pflanzlichen Parasiten im thierischen Organismus haben wir zur Zeit nur geringe Kenntnisse gewonnen. Es wird daher nicht möglich sein, eine auch nur annähernd ausreichende Erklärung der verschiedenen pathologischen Veränderungen, welche in einem von Pilzen inficirten Organismus getroffen werden, abzugeben, die Ernährungs-Störungen und Reactionserscheinungen in den Geweben zu bestimmen, welche von Flüssigkeiten durchdrungen sind, in denen durch die Vegetations- und Assimilationsthätigkeit von Milliarden von Pilzen abnorme Zersetzungsprocesse eingeleitet wurden. Wir müssen uns daher begnügen, nach den bis jetzt bekannten Erscheinungen, unter welchen die physiologische Thätigkeit der Pilze und Hefe-Zellen sich äussert, uns ungefähr eine Vorstellung über ihre mögliche Einwirkung auf den thierischen Organismus zu bilden.

Bei den mit diphtheritischem Imptstoff inficirten Thieren verbreiteten sich ausgedehnte Pilzwucherungen weithin über die Schleimhaut der Trachea, belagerten die Zellen, drangen nament-

lich in die jungen Exsudatzellen ein und führten durch ihre Vegetation eine allmälige Auflösung derselben herbei. Im submucösen und subcutanen Bindegewebe fanden sich massenhafte Lager von Pilzen, erfüllten die Saftkanälchen und Lymphgefässe, und bewirkten auf mechanische Weise eine Aufstauung der abströmenden Gewebsflüssigkeit, die nothwendigerweise zu seröser Exsudation führen musste. Es mag hierin eine Ursache der bei allen Versuchen so charakteristischen weit ausgebreiteten serösen Infiltration des Unterhautzellgewebes liegen. Auch an den Wandungen der Capillargefässe, innerhalb derselben und ihnen aussen in Haufen aufgelagert fanden sich Pilzwucherungen, so dass sie auch hier theils eine Verlangsamung und Stauung in der Blutcirculation bewirkten, theils durch ihre Vegetations- und Assimilationsthätigkeit mehr oder weniger hochgradige Ernährungsstörungen in den Wandungen der Capillaren und schliesslich bei dem durch gehinderten Blutabfluss erhöhtem Seitendruck eine Zerreissung derselben hervorbringen mussten. Auch in den Saftkanälchen und Lymphgefässen des Muskelgewebes fanden sich Anschoppungen von Micrococcusballen, und die Muskelfasern selbst waren durch die Wucherungen der parasitischen Pilze, die in Milliarden ihre Nährstoffe aus ihnen aufnahmen, in eigenthümlicher Weise degenerirt und zerstört. In den Nieren waren in Fällen hochgradiger allgemeiner Erkrankung ungeheuere Pilzmassen sowohl in den Harnkanälchen wie in den *Malpighi*'schen Knäueln angehäuft, die Zellen der Harnkanälchen mit denselben belagert, capilläre Blutungen im Parenchym und alle Zeichen einer acuten Nephritis als Folge der Aufstauung und des Assimilationsprocesses dieser Schmarotzer vorhanden. Ausserdem zeigte der an Pilzen ausserordentlich reiche Urin dieser Thiere, dass in den Nieren eine Ausscheidung der durch das Blut zugeführten pflanzlichen Organismen stattfindet. Im Blute konnten bei der Unzuverlässigkeit aller bisher bekannten Untersuchungsmethoden keine so in die Augen fallenden Veränderungen in seinen Bestandtheilen nachgewiesen werden, die aber bei der physiologischen Bedeutung des an Sauerstoff reichen arteriellen und kohlensäurehaltigen venösen Blutes und der von den Botanikern beobachteten eigenthümlichen Einwirkung der vegetirenden Pilze auf ihre Nährflüssigkeit gewiss von hoher Wichtigkeit sein werden. In den schlimmsten Fällen der Infection über-

traf die Zahl der schwärmenden Pilze gewiss weit um das Sechsfache die der rothen Blutkörperchen.

Es ist wohl keinem Zweifel unterworfen, dass in allen Versuchen die Impfwunde und die entzündliche Reaction der durchschnittenen Theile einen günstigen Boden für das Haften des diphtheritischen Contagiums und für seine Resorption schufen. In dieser Beziehung verhält sich wohl der menschliche und thierische Organismus in analoger Weise. Schon *Trendelenburg* hat eine grosse Reihe von Versuchen angestellt, in welchen er bestrebt war, das diphtheritische Contagium auf einer unverletzten Schleimhaut haften zu machen, doch immer mit negativem Erfolge. Ich habe gleichfalls bei 11 Thieren versucht, die Krankheit auf die verschiedensten *unverletzten Schleimhäute zu übertragen; und nur in einem einzigen Falle ist es mir gelungen, in der Vagina eines Kaninchens durch Einbringung von diphtheritischen Membranen eine diphtheritische Entzündung mit Membranbildung, Kerninfiltration des subepithelialen Gewebes, und seröse Infiltration mit zahlreichen capillären Blutungen im umliegenden Gewebe hervorzurufen.* Das Thier wurde am dritten Tage nach der Operation getödtet. Beim Menschen ist es eine wiederholt constatirte Thatsache, dass es Individuen giebt, welche unter den günstigsten Verhältnissen mit diphtheritisch Erkrankten zusammenleben, mit ihnen in die innigste Berührung kommen, und von der Krankheit verschont bleiben, während andere eine ausserordentliche Empfänglichkeit für die Krankheit zeigen, und bei der äussersten Vorsicht, wenn sie mit solchen Kranken zusammen kamen, wiederholt inficirt wurden. Ich behandelte vor drei Jahren ein Kind an Diphtherie, bei welchem in Folge rasch eintretender Kehlkopfstenose von Hrn. Prof. *Nussbaum* der Luftröhrenschnitt gemacht werden musste, und das nach der secundären Infection der Trachealwunde an der allgemeinen Erkrankung zu Grunde ging. Von der Umgebung dieses Kindes erkrankten der Vater, die Mutter, eine Tante, zwei Wärterinnen trotz der scrupulösesten Beobachtung aller Vorsichtsmassregeln, und nur eine Wärterin, die ich überraschte, wie sie allen Warnungen zum Trotz, nachdem die Wunde schon diphtheritisch geworden, die Tracheotomiecanüle zur Reinigung in den Mund nahm und ausblies, ist allein von der Krankheit verschont geblieben. Sie hatte, wie sie nachher

eingestand, dieses Manöver zur besseren Reinigung des Röhrchens während der vier Tage, die seit der Tracheotomie verflossen waren, immer mehrmals des Tages ausgeführt und entschuldigte sich damit, dass sie niemals in ihrem Leben an einer Halskrankheit gelitten habe, und überzeugt war, auch davon keinen Schaden zu nehmen. Wir müssen annehmen, dass in solchen Fällen das diphtheritische Contagium mit einer Schleimhaut in Berührung kommt, die aus uns noch unbekannten Gründen unempfänglich für dasselbe ist, und wenn wir die Pilze als Ursache der diphtheritischen Erkrankung ansenen, bei ihrer vollkommen normalen Beschaffenheit nicht jene Bedingungen gewährt, welche zu ihrem Haften auf derselben und ihrer weiteren Entwickelung nothwendig sind. Im Gegensatz zu diesen unempfänglichen Schleimhäuten finden wir andere, auf welchen sich häufig katarrhalische und auch phlegmonöse Processe auszubilden pflegen, die im Zustand einer vorübergehenden katarrhalischen Reizung, einer Auflockerung, oder eines mehr oder weniger ausgesprochenen chronischen Katarrhs sich befinden, am häufigsten und selbst wiederholt von diphtheritischer Entzündung ergriffen. Dass in dieser Weise die klimatologischen Verhältnisse der Länder, rasche Temperatursprünge, sehr hohe oder niedere Temperatur, nasskalte Witterung, scharfe Nordostwinde durch Erzeugung katarrhalischer Processe auf den Schleimhäuten des Rachens und der Luftwege prädisponirend für die Diphtherie wirken, ist als sicheres Factum anzunehmen, und bei jedem häufigeren Auftreten dieser Krankheit sind fast immer katarrhalische Anginen, Nasen-, Kehlkopf-, Brustkatarrhe auch allgemein verbreitet. Die normale Schleimhaut der Kaninchen und einer Reihe von Thieren scheint für das Haften des diphtheritischen Contagium keinen besonders günstigen Boden darzubieten; inwiefern aber, und bis zu welchem Grade eine entzündliche Reizung derselben in der Mehrzahl der Fälle für das Gedeihen jener Pilzwucherungen nothwendig ist, muss einer ferneren Versuchsreihe überlassen werden.

Es ist nicht möglich, so manchen Fragen in Beziehung auf die Einwirkung der parasitischen Pilze auf den thierischen Organismus in der Art Rechnung zu tragen, wie es in der Pflanzenpathologie bereits geschehen. Hier sind vorerst noch eine Reihe von Principienfragen durch die Botaniker selbst zu lösen, die verschiedenen Hefeformen, die Fäulnisshefe, der Micrococcus, die

Schizomyceten etc., ihr Zusammenhang mit bestimmten Pilzformen oder ihre selbständige Individualität und die Bedingungen ihres Vegetationsprocesses werden noch in umfassender Weise zu erforschen sein, bevor die Möglichkeit gegeben ist, durch Einimpfung irgendwelcher Pilzsporen einen exacten pathologischen Versuch anzustellen.

In diesem Sinne suchten nun die vorliegenden Experimente die Fragen über den Krankheitscharakter der Diphtherie und der Art ihres Contagiums zu lösen und ich glaube auch deshalb bei der gestellten Aufgabe auf eine botanische Bestimmung jener pflanzlichen Parasiten durch Culturversuche und auf Impfungen mit einem auf diese Weise gezogenen Material vorerst verzichten zu müssen. Ebenso wenig konnte ich andere interessante Punkte, welche im Gange der Untersuchung noch hervortraten, näher beleuchten, oder wichtige Fragen über homologe Krankheiten, über die Empfänglichkeit der verschiedenen Schleimhäute für pflanzliche Parasiten, über Vegetationsbedingungen derselben und therapeutische Beobachtungen berücksichtigen, wenn sich die vorliegende Arbeit nicht weit über den abgesteckten Rahmen hinaus verbreiten sollte.

Wir erkennen aus dieser Darstellung, dass *Oertel* die bacteriologischen Irrthümer seiner Zeit und namentlich auch seiner näheren Münchener Umgebung theilend, zum Auffinden des lebenden Krankheitserregers der Diphtherie nicht gelangt ist; insbesondere ergiebt das Studium seiner sehr genauen Beschreibungen der makroskopischen und mikroskopischen Sectionsbefunde bei den Versuchsthieren, dass ihn die in Diphtheriemembranen so häufig vorkommenden Streptococcen an der parasitologischen Begründung der Diphtherieätiologie gehindert haben; dagegen darf sein Versuch, durch Thierexperimente die contagiöse Natur der Krankheit zu erweisen, als durchaus gelungen angesehen werden. Die bacteriologischen Bemerkungen *Oertel*'s habe ich nur deswegen hier so ausführlich wiedergegeben, um gleichzeitig die Schwierigkeiten anschaulich zu machen, welche in Folge der *Hallier*'schen und *Nägeli*'schen Irrlehre in

damaliger Zeit jeder zu überwinden hatte, der in den Bacterienbefunden bei Krankheitsprocessen sich zurecht finden wollte.

Wenn demnach *Bretonneau* durch *epidemiologische* Studien richtige Anschauungen über die Natur der Diphtherie, als einer contagiösen Infectionskrankheit verbreitet hat, so muss *Oertel* das Verdienst zugesprochen werden, den *experimentellen* Beweis für die Uebertragbarkeit der Diphtherie erbracht zu haben.

Der nächste grosse Fortschritt in der Erforschung der Aetiologie gebührt dann *Löffler,* welcher in seinem *Diphtheriebacillus* uns den alleinigen specifischen Erreger der Krankheit kennen lehrte.

Zwar hat *Klebs* ein Jahr vor *Löffler* (1883) auf dem II. Congress für innere Medicin einen Bacillus demonstrirt, der höchstwahrscheinlich mit dem *Löffler*'schen identisch gewesen ist. Indessen den Beweis für die Specificität desselben hat er ebensowenig erbracht, wie für sein Mikrosporon diphtheriticum, welches nach seiner Schilderung „Stäbchen und Mikrococcenballen als verschiedene Entwickelungsstadien des gleichen Organismus producirt", und das er als die Ursache einer sehr schwer verlaufenen Diphtherieepidemie in Prag bezeichnete. Weder hat er Reinculturen der von ihm demonstrirten Bacillen anzulegen vermocht, noch hat er in Uebertragungsversuchen die Bacillen als Erreger der gleichen oder einer ähnlichen Krankheit bei Thieren nachgewiesen. Ueberdies ist die Beschreibung seines Bacillus in wesentlichen Dingen nicht auf die wirklichen Diphtheriebacillen zutreffend, z. B. wenn er dieselben als „sporentragend" bezeichnet. Er sagt darüber (S. 145 der Congressverhandlungen): „Eine ziemliche Anzahl der Bacillen ist sporentragend, und zwar befinden sich stets zwei endständige Sporen in je einem Stäbchen. Bei dem Eintrocknen diphtherischer Membranen, wenn dasselbe allmählich, in gewöhnlicher Temperatur über

Schwefelsäure geschieht, vermehren sich die Sporen sehr bedeutend, und trifft man dann selten ein Stäbchen, welches keine solchen enthält; viele enthalten bis vier Sporen."

Das alles entspricht so wenig den Anforderungen an die Klarlegung der parasitären Natur einer Infectionskrankheit, dass meines Erachtens ganz mit Unrecht für *Klebs* von manchen, namentlich von französischen Autoren, die Entdeckung des Diphtheriebacillus reclamirt wird. Es wird ja wohl auch *Klebs* bei seinen Diphtherieuntersuchungen die *Löffler*'schen Bacillen thatsächlich gesehen haben, ebensowie ja ganz gewiss die mikroskopirenden Untersucher der Choleradärme aus den 50ger Jahren die *Koch*'schen Kommabacillen in ihren Präparaten gehabt haben werden und wie nicht wenige Autoren angeben, dass sie den *R. Pfeiffer*'schen Influenzabacillus vor *Pfeiffer* gesehen und beschrieben hätten. Gleichwohl, wenn wir die Entdeckung der Krankheitserreger in diesen Fällen an bestimmte Namen knüpfen, dann werden wir stets nur vom *Löffler*'schen Diphtheriebacillus, vom *Koch*'schen Kommabacillus der Cholera asiatica und vom *Pfeiffer*'schen Influenzabacillus reden können.

Löffler hat seine erste Darstellung der parasitären Natur der Diphtherie im Jahre 1884 auf dem Congress für innere Medicin in Berlin gegeben.

Er erklärte daselbst mit vollkommener Bestimmtheit, dass die in Diphtheriemembranen fast regelmässig sich vorfindenden Streptococcen „mit der Aetiologie der typischen Infectionskrankheit, „der Diphtherie", nichts zu thun haben, da Reinculturen derselben, wenn sie auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, verschiedene Vögelarten, Affen und Hunde verimpft wurden, nie Veränderungen hervorriefen, die mit den durch die Diphtherie beim Menschen gesetzten auch

nur entfernte Aehnlichkeit gehabt hätten. „Die Meerschweinchen und Vögel waren gänzlich unempfänglich für diese Coccen, sei es, dass man diese unter die Haut spritzte, oder in die Trachea einführte, oder in die Augenbindehaut einimpfte. Die Mäuse verhielten sich etwas anders; einzelne starben nach Einführung grösserer Mengen der Coccen. Bei ihnen fanden sich zierliche Ketten in den Blutgefässen der inneren Organe. Wenn man die Coccen in die Bauchhöhle einspritzte, entstand Peritonitis und es erfolgte Aufnahme der Coccen in die Lymphbahnen. Bei den Kaninchen entstand nach der Impfung in die Haut ein erysipelasähnlicher Process mit Schwellung der Lymphdrüsen an der Ohrbasis; nach einiger Zeit ging dieser Process zurück; weitere Erkrankung wurde nicht beobachtet. Interessant war es, dass nach Injection grösserer Mengen der Coccen in die Blutbahn von Kaninchen sich eitrige Gelenkentzündungen entwickelten. 6—7 Tage nach der Injection begannen die Thiere lahm zu gehen; meist schwollen zuerst die Hinterfussgelenke an, dann auch die Vorderfussgelenke, die Schultergelenke und andere Gelenke. Bei der Untersuchung der Gelenke fand ich kettenbildende Mikrococcen in dem dieselben erfüllenden käsig-eitrigen Materiale. Dieselbe Affection erzielte ich durch Injection von Erysipelascoccen in die Blutbahn bei einer Anzahl von Kaninchen . . . .

Meine Ansicht über die Bedeutung der kettenbildenden Coccen geht nun dahin, dass dieselben eine Complication der Diphtherie darstellen."

Was die von ihm gefundenen Stäbchen betrifft, so gab er ein Verfahren an, wie man dieselben leicht und sicher in Reinculturen auf schräg erstarrtem Blutserum gewinnen kann, beschrieb ihre Eigenschaften auf diesem, wie auch auf allen anderen gebräuchlichen Nährböden, das Aussehen im mikroscopischen Bilde, ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber höheren Temperaturgraden,

wobei er constatirte, dass sie bei 60° C. schon absterben, und dass schon aus diesem Grunde die Annahme sporentragender Diphtheriebacillen von *Klebs* irrthümlich sein müsse.

Weiterhin schildert *Löffler* die Resultate der Uebertragung von Reinculturen bei cutaner und subcutaner Impfung, bei Injection in die Blutbahn, bei Verimpfung auf verletzte und unverletzte Schleimhaut des Rachens, der Conjunctiva, der Trachea und der Vulva. Er theilte mit, dass Mäuse und Ratten sich dabei immun erwiesen; Meerschweinchen und kleine Vögel dagegen sehr empfänglich; gab den Vertheilungsmodus der Bacillen im inficirten Organismus an und constatirte schon hier folgende grundlegende Thatsachen: „In Schnitten findet man, dass nur an der Impfstelle Bacillen nachweisbar sind, dagegen in keinem der inneren Organe. *Es ist daher unzweifelhaft der Verlauf der Impfung der, dass von den Bacillen an der Impfstelle ein chemisches Agens producirt wird, welches von den Blutgefässen aufgenommen wird, zu Hämorrhagien in den Drüsen führt und zu Ergüssen in die Pleurahöhlen.*“

Bei Kaninchen erzeugte er an der Conjunctiva dicke Pseudomembranen, in der Trachea membranöse Tracheitis; das gleiche gelang ihm bei Tauben und Hühnern.

Er constatirte ferner, dass in der Mundhöhle der meisten gesunden Menschen die Bacillen nicht vorhanden sind; indessen unter 29 Fällen züchtete er einmal bei einem gesunden Kinde aus dem Rachensecret „Colonien von identischem Aussehen, welche auf Meerschweinchen verimpft, dieselben Erscheinungen machten, wie die aus den Diphtheriemembranen gezüchteten Stäbchen“.

Er wies nach, dass die bei Kälbern und bei Tauben spontan vorkommenden diphtherieähnlichen Infectionskrankheiten parasitologisch ganz verschieden sind von der Diphtherie des Menschen.

Diese Mittheilungen wurden dann noch vervollständigt durch die Beschreibung eines Färbeverfahrens für die Bacillen mittelst alkalischer Methylenblaulösung, das namentlich für die Schnittfärbung sich bald allgemeiner Anerkennung erfreute.

Wenn wir jetzt auf die späteren Untersuchungen einer unzähligen Schaar von anderen Autoren zurückschauen, im Speciellen auf das, was für die Aetiologie der Diphtherie neu hinzugekommen ist, dann sind wir erst im Stande, die imponirende Fülle und Vollständigkeit der positiven Angaben *Löffler's* zu würdigen. Nur in unwesentlichen Dingen, beispielsweise in Bezug auf die Temperatur, bei welcher die Diphtheriebacillen noch in Gelatine wachsen, sind seine Befunde etwas zu modificiren. Die Diphtheriebacillen wachsen da in der Mehrzahl der Fälle nicht erst bei 22—23 ^{0} C., sondern auch schon unter 20 ^{0} C., bei Zimmertemperatur. Alles Wesentliche aber ist vollauf bestätigt worden, und gerade dasjenige, was anfänglich die Ursache einer etwas skeptischen Aufnahme von *Löffler's* Mittheilungen gewesen ist, namentlich, dass auch bei einem gesunden Individuum sich die Bacillen vorfanden, müssen wir jetzt als ein hervorragendes Zeichen der Schärfe und Gewissenhaftigkeit seiner Beobachtungen ansehen.

So war durch die *Löffler'*sche Entdeckung von Neuem die glänzende Leistungsfähigkeit der durch *R. Koch* in die ätiologische Forschung eingeführten Principien erwiesen. Das zielbewusste Suchen nach geeigneten Thierarten für die Uebertragungsversuche, die Trennung der verschiedenen Mikroorganismen in den Krankheitsproducten durch ihre Züchtung auf festen Nährböden, die Ausscheidung derjenigen Mikroorganismen, welche für das Zustandekommen des specifischen Charakters der Krankheit unwesentlich sind, die künstliche Züchtung der muthmasslichen Krankheitser-

reger, ihre Reincultur und das genaue morphologische Studium derselben, das Arbeiten mit *Reinculturen* bei Versuchen, willkürlich durch Impfung die Krankheit zu erzeugen — diese methodischen Errungenschaften erfüllten damals noch mit gerechter Bewunderung und mit Staunen die ganze wissenschaftliche Welt. Zwei Jahre waren erst vergangen, seit mit ihrer Hilfe die parasitäre Natur der *Tuberculose* unwiderleglich und in solcher Vollständigkeit klargelegt war, dass andere Autoren bis heute etwas Erhebliches nicht hinzugethan haben; bald darauf wurde durch *Löffler* und *Schütz* die Aetiologie des *Rotz* klar gelegt, und gerade zur Zeit der *Löffler*'schen Arbeiten über *Diphtherie* kamen aus Egypten und Indien die Nachrichten *Koch*'s von dem Krankheitserreger einer anderen mörderischen Seuche, der *asiatischen Cholera*, welcher mit den gleichen Mitteln der Untersuchung aufgefunden war. Schon hatte sich damals *R. Koch* einen festen Stab von Mitarbeitern herangezogen, und die Ueberlegenheit der *Koch*'schen *deutschen* Schule über die in der Meinung vieler noch dominirende *französische* war durch all' diese epochemachenden Forschungsergebnisse fest begründet; der Einfluss *Hallier*'s aber und *Nägeli*'s auf die Aerzte, dem selbst ein so scharfer Beobachter wie *Oertel* sich nicht hatte entziehen können, war für immer zu Grabe getragen. Von jetzt ab wurde die Lehre *R. Koch*'s von der Specificität und Artverschiedenheit der differenten Krankheitserreger, welche sich an die von *F. Cohn* vertretene botanische Systematisirung anlehnte, die herrschende, und seine Methoden, die im Wesentlichen schon in den „Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten" vom Jahre 1878 enthalten sind, wurden nunmehr überall, besonders aber auch in Paris, ja sogar in München acceptirt; hier allerdings nur mit Widerstreben und daher wohl auch nicht mit so grossem Erfolge wie anderswo.

Jede einzelne der vier genannten Infectionen, deren parasitäre Natur durch den Nachweis eines specifischen, die Krankheit erzeugenden Mikroorganismus erwiesen wurde, bot aber eine Fülle neuer Beobachtungen, die nicht nutzlos blieben für die Theorie der Infectionskrankheiten, sondern theils eine Erweiterung, theils aber auch eine Modification der theoretischen Betrachtungsweise zur Folge hatten.

Durch die Untersuchungen bei der Diphtherie ist namentlich nach *der* Richtung eine Wandlung eingetreten, dass nicht mehr die Forderung aufrecht erhalten wurde, welche *R. Koch* 1878 (l. c. S. 22) aufstellte, wonach „die Bacterien ausnahmslos und in derartigen Verhältnissen betreffs ihrer Menge und Vertheilung nachgewiesen werden müssen, dass die Symptome der Krankheit ihre vollständige Erklärung dadurch finden".

War schon bei der Tuberculose und beim Rotz diese Forderung lange nicht mehr in dem Grade erfüllt wie bei den zuerst von *Koch* studirten Krankheiten, dem Milzbrand, der Mäusesepticämie, der Pyämie und Septicämie der Kaninchen, so wurde bei der Cholera es auf das höchste wahrscheinlich, dass der Tod an dieser Krankheit nicht in Folge der „Menge und Vertheilung der lebenden Bacterien im Blut und in den Organen" sondern in Folge der Resorption eines von den Kommabacillen im Darm producirten Giftstoffes, also einer Intoxication, eintrete. Für das Verständniss der Choleraätiologie postulirte daher *Koch* als nothwendige Voraussetzung die Entstehung eines specifischen Cholera*giftes,* und in der ersten Choleraconferenz (1884) sprach er sich darüber in folgender Weise aus (Berl. klin. Wochenschr. 1884 No. 32 S. 498):

„Mit der Annahme, dass die Kommabacillen ein specifisches Gift produciren, lassen sich die Erscheinungen und der Verlauf in folgender Weise erklären: Die Wirkung des Giftes äussert sich theils in unmittel-

barer Weise, indem dadurch das Epithel und in den schwersten Fällen auch die oberen Schichten der Darmschleimhaut abgetödtet werden, theils wird es resorbirt und wirkt auf den Gesammtorganismus, vorzugsweise aber auf die Circulationsorgane, welche in einen lähmungsartigen Zustand versetzt werden. Der Symptomencomplex des eigentlichen Choleraanfalles, welchen man gewöhnlich als eine Folge des Wasserverlustes und der Eindickung des Blutes auffasst, ist meiner Meinung nach im Wesentlichen als eine Vergiftung anzusehen; denn er kommt nicht selten auch dann zu Stande, wenn verhältnissmässig sehr geringe Mengen Flüssigkeit durch Erbrechen und Diarrhoe bei Lebzeiten verloren sind, und wenn gleich nach dem Tode der Darm ebenfalls nur wenig Flüssigkeit enthält."

Die Diphtherie aber ist es gewesen, bei welcher nicht bloss ein specifisches Gift als schliessliche Ursache der Krankheit und des Todes *supponirt*, sondern auch in *greifbarer* Form nachgewiesen wurde und von den Untersuchungen bei der Diphtherie ist daher der *Beginn der neuen Aera in der Lehre von den Infectionskrankheiten herzudatiren, welche durch die Auffassung der infectiösen Krankheitsprocesse als Reactionen auf die Giftwirkung belebter Organismen charakterisirt wird.*

Wenn wir einen bestimmten Zeitpunkt für den Beginn dieser neuen Aera nennen sollen, so werden wir ihn an die im December des Jahres 1888 in *Pasteur's* Annalen erschienene Arbeit von *Roux* und *Yersin* anknüpfen müssen, in welcher zuerst die Beschreibung der Gewinnung des Diphtheriegiftes und seiner Eigenschaften in solcher Weise enthalten ist, dass es seitdem jedem halbwegs geschulten Bacteriologen leicht gemacht war, sich durch eigene Versuche von der Existenz desselben zu überzeugen. Auf diesen letzteren Umstand lege ich einen besonderen Werth, wenn ich in dieser historischen

Darstellung die Abgrenzung der Perioden, in welchen neue und epochemachende Ideen zur Herrschaft gelangten, mit bestimmten Arbeiten und Namen vornehme; denn hier, wie überall bei wichtigen Ereignissen kann man die Beobachtung machen, dass für dieselben der Boden vorbereitet sein muss, und dass, wenn man mit kundigem Blick in vergangenen Zeiten nachforscht, gleiche oder ähnliche Ideenkeime schon lange vorhanden gewesen sind, aber sei es wegen ungünstiger Zeitverhältnisse, sei es wegen der geringeren Klarheit und Energie ihrer Vertreter eine grosse Wirkung und eine werbende Kraft nicht entfalten konnten.

Bei der Diphtherie hatte schon in seiner ersten Mittheilung *Löffler* davon gesprochen, dass sein Bacillus „ein für so viele Thiere, ausserordentlich deletäres Gift erzeugt;" später (1887) versuchte er aus Culturen das wirksame Gift, ohne die Mitwirkung von lebenden Bacillen, zur Action zu bringen, zunächst aber ohne Erfolg; erst als er im Anschluss an die Enzymlehre und an die Erfahrungen von *Salomonsen* und *Christmas-Dirckink-Holmfeld* über die geringe Widerstandsfähigkeit des enzymähnlichen Giftes in den Iequiritysamen gegenüber höheren Temperaturen (65—70 ^{0}), zusammen mit *Holz,* im Sommer 1888 erneute Versuche unternahm und das Eindampfen der Culturen sowie andere differente Eingriffe vermied, kam er zu einem positiven Resultat; er beschickte Glaskolben mit frischem Fleisch, welches zerhackt, neutralisirt, mit Diphtheriebacillen inficirt, dann 4—5 Tage bei 37 ^{0} C. im Brütschrank gehalten wurde, und es gelang ihm, daraus einen Glycerinauszug herzustellen, welcher das specifische Diphtheriegift enthielt. Fällte er nämlich den Glycerinauszug mit dem fünffachen Volum von absolutem Alkohol und löste er schliesslich den gereinigten Alkoholniederschlag in wenig Wasser auf, so bekam er mit 0,1 bis 0,2 ccm nach subcutaner Injection bei Meerschweinchen

an den Injectionsstellen „derbe fibröse Knoten mit Hämorrhagien in der Muskulatur und Oedemen in der Umgebung, welche zu Hautnekrose führten. Die der Injectionsstelle entsprechenden Lymphdrüsen waren geschwollen, von Blutungen durchsetzt." . . . „Injectionen in die Bauchhöhle tödteten die Thiere mit den Erscheinungen einer heftigen Entzündung des Peritoneums" (Deutsche medic. Wochenschrift 1890 No. 5 u. 6).

Es kann darnach gar kein Zweifel für uns sein, dass *Löffler* im Jahre 1888 das specifische Diphtheriegift in Händen gehabt hat. Die Mittheilung seiner Befunde erfolgte im Beginn des Jahres 1889 im *Greifswalder* medicinischen Verein, zu einer Zeit, als die erste Arbeit von *Roux* und *Yersin* schon im Druck vorlag.

Erst durch die Untersuchungen dieser Autoren sind wir mit den Bedingungen bekannt geworden, unter welchen das Diphtheriegift in den Culturen leicht nachweisbar wird und von denen es abhängig ist, dass man das eine Mal mit Bruchtheilen eines Cubikcentimeters Meerschweinchen und Kaninchen in kurzer Zeit unter den charakteristischen Symptomen der Diphtherievergiftung tödten kann, während ein andermal erst die Einspritzung von 35 ccm und darüber Intoxicationserscheinungen hervorruft. Sie zeigten nämlich, dass es gar nicht besonders kunstvoll zusammengesetzter Nährböden bedarf, um das Gift in reichlicher Menge zu gewinnen, sondern dass die gewöhnliche Bouillon dazu genügt; es ist dies auch von principieller Wichtigkeit, da hierdurch schon es unwahrscheinlich gemacht wurde, dass das Gift etwa präformirt in den Nährböden enthalten und durch die Thätigkeit der Diphtheriebacillen nur abgespalten werde; beinahe zur Gewissheit ist dann die Abstammung der Giftsubstanz direct von den Zellenleibern der Bacterien gemacht worden durch *Guinochet,* welcher im Laboratorium von *Straus* in Paris im eiweissfreien

alkalisirten menschlischen Urin die Diphtheriebacillen züchtete und daraus in gleicher Weise, wie aus Peptonbouillonculturen das Diphtheriegift extrahiren konnte (*Gamaleïa* „Les poisons bactériens" 1892).

Die Versuchsbedingungen, unter welchen eine ergiebige Giftproduction zu erzielen ist, sind nach *Roux* und *Yersin* hauptsächlich folgende:

Erstens muss die Cultur, von welcher der flüssige Nährboden geimpft wird, einen hohen Grad von Virulenz besitzen. Es darf *Roux* und *Yersin* zu besonderem Verdienst angerechnet werden, dass sie auf die grossen Unterschiede hingewiesen haben, welche die aus verschiedenen Diphtheriefällen beim Menschen gezüchteten Culturen erkennen lassen; manchmal genügen schon die kleinsten Culturquantitäten, um eine sehr acut verlaufende Diphtherieinfection zu erzeugen, und andere Male zeigen sich Culturen so wenig infectiös, dass selbst mit grösseren Quantitäten kaum deutlich erkennbare Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden, so dass man zweifelhaft wurde, ob es sich hier überhaupt noch um echte Diphtheriebacillen, trotz morphologischer Identität, handle, und dass man eine besondere Art, den „Pseudodiphtheriebacillus", für die unwirksamen Bacterien aufstellte; aber es finden sich, wenn man aus sehr vielen diphtherischen Membranen Culturen herauszüchtet, alle Uebergänge von den virulentesten Formen bis zu gänzlich inoffensiven, und es liegt jetzt kein Grund mehr vor, innerhalb derjenigen Bacterien, die morphologische Differenzen nicht aufweisen, auf Grund differenter Virulenzgrade besondere Arten anzunehmen. Im Allgemeinen sind die Diphtheriebacillen um so mehr virulent, je schwerer der Krankheitsprocess war in dem Falle, von welchem sie herstammen. Ganz ausnahmslos aber ist ceteris paribus die Giftausbeute aus Culturen um so grösser, je virulenter die zur Abimpfung benutzte Cultur gewesen war.

Die zweite Bedingung für reichlichere Giftansammlung in den Culturen ist ein längeres Wachsthum derselben. Die Constatirung dieser Thatsache ist uns als ein vollständiges novum von *Roux* und *Yersin* überliefert worden, und es ist dieselbe um so bemerkenswerther, als es dabei nicht etwa bloss auf die Reichlichkeit des Wachsthums ankommt; nach 14tägigem bis 3 Wochen langem Wachsthum ist die Masse der Bacterien so ziemlich auf der Höhe angelangt, aber nicht damit auch die Menge des löslichen Giftes. Während dieser Zeit ist die Quantität desselben noch verschwindend klein im Verhältniss zu derjenigen, welche von der dritten Woche ab bis in die siebente hinein und noch später sich allmählich ansammelt. Erst wenn das reichlichere Wachsthum aufhört, und wenn die zur Zeit der reichlicheren Vermehrung stark getrübte Bouillon sich in Folge des zu Bodenfallens der Diphtheriebacillen mehr und mehr klärt, kann man durch die Prüfung an Thieren die jetzt schnell sich steigernde Giftproduction constatiren. Noch ein anderes Kriterium fanden dann die Autoren, welches den Zeitpunkt markirt, von dem ab das Gift schnell an Menge zunimmt; dasselbe ist gegeben durch das Verhalten der Reaction in der Cultur. Auch eine ursprünglich sehr deutlich alkalische Bouillon zeigt ausnahmslos einen Umschlag in immer stärker sauer werdende Reaction, sobald die Vermehrung der Diphtheriebacillen in erheblicherem Grade begonnen hat, und die saure Reaction dauert so lange an, als noch die Cultur sich durchweg deutlich getrübt zeigt. Mit der beginnenden und fortschreitenden Klärung wird die Reaction dann aber immer weniger sauer, um schliesslich wieder alkalisch zu werden, und zwar zuletzt viel stärker alkalisch, als es die ungeimpfte Bouillon gewesen war. Diese fundamentalen Beobachtungen und ihre classische Darstellung durch *Roux* und *Yersin* wurde dann noch ergänzt durch eine sehr grosse

Zahl äusserst subtiler Untersuchungen, welche sich mit der Frage der willkürlichen Vermehrung und Verminderung des Virulenzgrades von Diphtherieculturen und mit der willkürlichen Steigerung ihrer Toxicität beschäftigten; ferner durch grundlegende Studien über die Extraction des Diphtheriegiftes aus den Culturen mittelst verschiedener Fällungsmittel, wobei die Widerstandsfähigkeit des Giftes gegenüber chemischen Agentien und atmosphärischen Einflüssen eingehend berücksichtigt werden musste. Es lässt sich noch nicht überall hier beurtheilen, an welche von den diesbezüglichen Resultaten anknüpfend die spätere Forschung in ihrem Bestreben, die chemische Natur des Diphtheriegiftes zu ergründen, am meisten vorwärts kommen wird. Vorläufig müssen wir gestehen, dass Alles, was andere Autoren hierüber bekannt gegeben haben, als ein wahrer Fortschritt in der Sache nicht angesehen werden kann, weder das, was *Brieger* und *Fraenkel* von ihren sogenannten Toxalbuminen, noch was *Gamaleïa* von seinen Nucleoalbuminen berichtet hat.

Roux und *Yersin* haben in Uebereinstimmung mit *Löffler* das Diphtheriegift als eine ferment- oder enzymartige Substanz charakterisirt. Nun kann man sagen, das sei eine nicht zulässige Definition, da sie ein ignotum per ignotius zu erklären versuche; immerhin knüpft aber diese Classification doch an etwas an, von dessen Existenzberechtigung die Mehrzahl der heutigen Forscher auf diesem Specialgebiet überzeugt ist. Dagegen durch die Charakterisirung als Albumine, als Nucleoalbumine täuschen wir uns selbst bloss über unsere thatsächliche Unwissenheit hinweg.

Die Charakterisirung des Diphtheriegiftes als eines Toxalbumins durch *Brieger* und *Fränkel*, mit anderen Worten eines giftigen Albumins, ist schon deswegen zu beanstanden, weil bei der Art des Vorgehens dieser Autoren zur Gewinnung des Giftes Körper mit genau

den gleichen chemischen Eigenschaften schon vorher in dem Nährboden enthalten waren (*Proskauer* und *Wassermann*), aus welchem dann später das Gift zu isoliren versucht wurde. Sie mussten also unfehlbar bei ihren Fällungsversuchen in die Fällung Körper hineinbekommen, welche — ganz gleichgiltig, ob das specifische Gift in derselben mit enthalten war oder nicht — die Reactionen der sogenannten Toxalbumine gaben.

Aber auch alle anderen Classificationen des Diphtheriegiftes, sowie anderer Bacteriengifte, welche die Eiweissnatur der letzteren zur Voraussetzung haben, leiden an einem Principalfehler, der den Chemikern zwar längst bekannt, den chemisch denkenden Medicinern in anschaulicher Weise aber erst durch *Duclaux* zum klaren Bewusstsein gebracht ist.

Als ich im Jahre 1888 im chemischen Institut des Geh. Raths *Kékulé* in Bonn von meinem damaligen Lehrer Herrn Prof. *Wallach* ein Buch haben wollte, in welchem die Lehre von den Eiweisskörpern am besten dargestellt sei, da bekam ich die Antwort, dass, wenn man die Sache im rechten Licht betrachte, ein Chemiker „Eiweiss" als chemischen Stoff überhaupt nicht kenne. Auf den ersten Blick war mir das wohl etwas verwunderlich; indessen von Jahr zu Jahr habe ich mich immer mehr überzeugen müssen, dass auch wir Mediciner gut daran thun würden, den Gebrauch des Wortes „Eiweiss" (und aller Worte, die damit zusammenhängen) zum Zweck einer Aussage über die Natur eines chemischen Körpers möglichst zu vermeiden. Nirgends aber habe ich ein so lebhaftes Gefühl von der Richtigkeit dieser Ueberzeugung gehabt, als bei der Lectüre der „Revue critique" von *Duclaux* „Sur la constitution des matières albuminoides" (Ann. de l'Inst. *Pasteur* 1891 und 1892). Bei dem grossen Unfug, welcher gerade in unserem Specialgebiet so viel mit den Eiweisskörpern getrieben wird, halte ich diese Stelle für geeignet, um das

Wesentlichste der lichtvollen Auseinandersetzungen von *Duclaux* hier wiederzugeben.

Nach einer genaueren Besprechung der Untersuchungen von *Hlasiwetz* und *Habermann*, besonders aber der von *Schützenberger,* welcher letztere die Spaltungsproducte des Hühnereiweiss untersuchte, nachdem er dasselbe in geschlossenen Gefässen bei 200° einer Behandlung mit Barythydrat unterworfen hatte, und welcher dabei ausser Kohlensäure, Oxalsäure und Essigsäure, zur Hälfte Amidosäuren und zwar am reichlichsten Leucine fand, daneben aber auch Tyrosin, einen Körper, welcher sich von jenen Körpern der Fettreihe durch die Anwesenheit des Benzolkerns wesentlich unterscheidet, ferner Körper, die mit dem Pyrrol in Zusammenhang stehen, — stellt *Duclaux* folgende Erwägungen an: „Es fragt sich, ob abgesehen von der *Hydratation,* die bei dieser Zerlegung des Hühnereiweiss eine Rolle spielt, dasselbe nicht in erheblicherer Weise verändert ist, und ob die neu gewonnenen Körper thatsächlich im Hühnereiweiss präformirt waren; etwa wie wenn man einen Baum zerlegen würde in den Stamm, die Aeste, Blätter u. s. w. Das letztere würde sehr wahrscheinlich gemacht werden, wenn man das Hühnereiweissmolecül oder wenigstens ein ihm nahestehendes Molecül aus den Spaltungsproducten wieder reconstruiren könnte, wie denn in der That *Schützenberger* behauptet, auf diese Weise Peptone componirt zu haben.

Aber jene Behauptung stützt sich auf nicht genügend gesicherte Fundamente. *Die Analogien der künstlichen Compositionen mit Eiweisssubstanzen werden aus der Gemeinsamkeit gewisser Reactionen abgeleitet, die man vielfach als charakteristische Eiweissreactionen ansieht, ohne dass dieselben diesen Anspruch mit Recht erheben könnten.*

Die *Millon'sche Reaction* ist weiter nichts als eine Tyrosin-Reaction, welche auch dem Phenol, Kresol

und anderen hydroxylirten Benzolabkömmlingen zukommt.

Die *Xanthoproteïn-Reaction* stammt vom Indol, Skatol und verwandten Körpern her.

Die *Adamkiewicz'sche Reaction* tritt bei der Indolgruppe und besonders schön dann auf, wenn die zu prüfende Flüssigkeit „l'acide scatolcarbonique" enthält.

Die *Biuret-Reaction* fand *Grimaux* bei der Asparaginsäure und *O. Löw* bei Aethern des Glykocoll.

Die *Liebermann'sche Reaction* wird durch Körper aus der Fettreihe erzeugt.

Keine der fünf oben genannten Reactionen bietet eine Sicherheit, dass sie durch unveränderte Eiweisssubstanzen erzeugt werde.

Noch viel weniger einwandsfrei sind die Fällungsreactionen mit Tannin, Phosphormolybdänsäure, alkalischen und erdigen Salzen.

Die letzteren werden benutzt zur Unterscheidung verschiedener Arten von Eiweisskörpern und man bezeichnet beispielsweise als Globuline Alles, was sich unter der Einwirkung eines Ueberschusses von Magnesiumsulfat aus einer Eiweisslösung niederschlägt, als Albumine Alles, was durch Ammoniumsulfat im Ueberschuss ausgefällt wird.

Je nach dem Grade der Löslichkeit in salzfreiem Wasser, in verdünnten und concentrirten Salzlösungen, sind dann drei Hauptgruppen von Eiweisskörpern unterschieden worden, die *Nucleoalbumine, Globuline* und *Albumine.* Dieselben werden in folgender Weise differenzirt:

Nucleoalbumine und Globuline sind in reinem Wasser unlöslich, Albumine löslich. Nucleoalbumine und Globuline wiederum unterscheiden sich dadurch, dass in verdünnten Salzlösungen die ersteren unlöslich, die letzteren aber löslich sind. Endlich dient noch zur Unterscheidung, dass in concentrirten Salzlösungen nur

die Globuline gefällt werden, nicht aber die Albumine. Zur schnellen Orientirung ist folgendes Schema sehr instructiv, in welchem L = löslich, U = unlöslich bedeutet:

	Reines Wasser	Verdünnte Salzlösung	concentrirte Salzlösung
Nucleoalbumine	U	U	U?
Globuline	U	L	U
Albumine	L	L	L

So präcise nun anscheinend diese Unterscheidungen sind, so wenig können sie dazu dienen, unsere Kenntniss über die Natur der Eiweisskörper zu vermehren. Diese Classification, bei welcher das differente Verhalten derselben gegenüber Neutralsalzen als Eintheilungsprincip gewählt wird, ist durchaus conventionell. Es wäre in Wirklichkeit für das Studium der Natur der Eiweisskörper recht Bedeutendes gewonnen, wenn die durch die Salzfällung differenzirten Körper, nachdem sie von den Salzen wieder gereinigt sind, sich als gut charakterisirte Individuen mit constanten Eigenschaften erweisen würden; aber das ist durchaus nicht der Fall.

Wenn diese drei Substanzen aus Hühnereiweiss mit Hilfe von verschiedenen Salzzusätzen ausgeschieden und von einander getrennt sind, und, wenn wir nun dieselbe Procedur an der Milch oder an einem Blutserum vornehmen, sind dann die Eigenschaften der aus Hühnereiweiss, Milch und Serum gewonnenen Albumine identisch? Stimmen die Globuline, die Nucleoalbumine in ihren Eigenschaften dann überein?

Es ist das so wenig der Fall, dass selbst die überzeugtesten Anhänger des Studiums der Eiweisskörper durch Salzfällung ein Serumalbumin, ein Lactalbumin, ein Ovalbumin von Neuem unterscheiden müssen, und zwar auf Grund sehr wesentlicher Unterschiede. Und so steht's mit den anderen Eiweissgruppen auch. Man hat sich sonst in der Wissenschaft gewöhnt, trotz gleicher oder ähnlicher Gewinnungsweise von chemischen Körpern

dieselben mit verschiedenen Namen zu belegen, wenn sie verschiedene Eigenschaften besitzen. Hier geschieht aber Folgendes. Wenn man aus Hühnereiweiss und aus Blutserum mittelst Ammoniumsulfat das Albumin abgeschieden, dann bei 100° C. bis zum Constantbleiben des Gewichtes getrocknet hat, und wenn man nun die noch salzhaltigen Albumine in Wasser aufnimmt, so dass das mitgerissene Salz aufgelöst wird, so bildet das aus Hühnereiweiss gewonnene Albumin eine schwammige hartelastische Masse, auf deren Consistenz das Wasser keinen Einfluss auszuüben vermag, wogegen das aus Blutserum gewonnene Albumin, ganz ebenso behandelt, durch Wasser zu einer fadenziehenden Flüssigkeit aufgelöst wird, die auch durch Erhitzen bis auf 100° nicht wieder gerinnt. Trotz dieser so grossen Verschiedenheit giebt man nun beiden Substanzen den gleichen Namen „Albumin". Ist das nicht geradeso, als ob man allen Früchten in einem Garten deswegen einen und denselben Namen geben wollte, weil man sie mit einem und demselben Stocke von den Bäumen herunterschlagen kann?

Die ganze Classification der Eiweisskörper in Nucleoalbumine, Globuline und Albumine läuft ungefähr auf dasselbe hinaus, wie etwa eine Classification der Menschen, die mit der Eisenbahn fahren, in reisende Menschen I., II. und III. Klasse, mit der Supposition, dass die Individuen einzelner Reiseclassen unter einander wesentlich verschieden sein müssten.

In der Chemie aber sollen die Präcipitationsmethoden nicht zur Artbestimmung, sondern nur zur Trennung behufs Reinigung der Körper dienen. Die Artbestimmung kann erst durch besondere Arbeiten in Angriff genommen werden, nachdem man reine chemische Individuen gewonnen hat.

Nun kommt aber noch hinzu, dass bei der Salzbehandlung nicht einmal von einer richtigen Präcipitation

die Rede sein kann, sondern bloss von einer Congulation, wie wir sie ausser bei den Eiweisssubstanzen auch noch bei einer Menge anderer colloidaler Körper kennen, bei der Seife, gekochter Stärke, Inulin, Clycogen, Jodstärke, Gelatine, bei verschiedenen Farbstoffen; ja nicht bloss bei organischen, sondern auch bei anorganischen Stoffen, wie Silicium, Aluminium, Eisenoxydverbindungen. Kurz es ist so, wie *Nasse* näher ausgeführt hat, dass für die Fällung nicht die Artbeschaffenheit der Substanzen von Bedeutung ist, auf welche die in Frage kommenden Neutralsalze einwirken, sondern der colloidale Zustand, bei dem es sich nicht um eine wirkliche Lösung, sondern um eine gleichmässige Suspensation unlöslicher Theile handelt.

Berücksichtigt man das, so würden wir jetzt, unter zu Grundelegung des Verhaltens gegenüber Neutralsalzen, Globuline beispielsweise zu definiren haben, als solche Eiweisssubstanzen, die in Gegenwart der in Frage kommenden Salze ein Papierfilter nicht passiren, während sie das thun, wenn sie bei Abwesenheit der Salze sich in verdünntem Zustande befinden, und wir kommen zu dem Resultat, dass die Eiweissfällung nicht sowohl ein chemischer, als vielmehr ein physikalischer Vorgang ist, der zur chemischen Charakterisirung nichts beitragen kann.

Auf dieselbe Weise können wir durch Salzfällung aus dem Chininsulfat ein Nucleochinin, ein Globulochinin, ein Albumochinin abtrennen, ohne dass wir thatsächlich etwas anderes abgetrennt haben, als neutrale Chininsulfatkrystalle.

Aus diesen Auseinandersetzungen lässt sich der Werth abmessen, den die in jüngster Zeit an's Tageslicht geförderten Albumotoxine, Globulotoxine, Toxopeptone u. s. w. besitzen. Wäre z. B. Chinin, Strychnin, Brucin oder ein anderes giftiges Alkaloid in die auf

Eiweisskörper zu prüfenden Bacterienculturen zufällig hineingekommen, so würden wir die schönsten Strychnin- u. s. w. Wirkungen mit den Toxalbuminen, Toxoglobulinen, Toxopeptonen bekommen, ohne dass die Eiweisskörper das Geringste mit der Giftwirkung zu thun haben."

Nach alledem ist der Satz, mit welchem *Duclaux* seine Abhandlungen abschliesst, gewiss beherzigenswerth:

„Dans le mélange de foi et de scepticisme qu'il faut apporter dans l'étude de toutes les questions scientifiques, c'est le scepticisme qui doit l'emporter au sujet de la différentiation des matières albuminoïdes"; und für mich wenigstens hat sich daraus die gleiche Lehre ergeben, wie für *Duclaux*: „de réagir contre ces subtilités et cette incohérence."

Weder in Bezug auf die Bacteriengifte noch in Bezug auf die im Blute zu findenden Heilkörper habe ich in meinen Arbeiten die neuen Namen adoptirt, welche zu einer hypothetischen Eiweissnatur in Beziehung stehen, und ich gedenke auch später das solange nicht zu thun, als nicht durch solche Bezeichnungen etwas den thatsächlichen und wesentlichen Eigenschaften dieser Dinge nachgewiesenermaassen mehr Entsprechendes ausgedrückt wird, als das bis jetzt der Fall war.

Ebensowenig freilich wie durch die Aussage, dass die Bacteriengifte Eiweisskörper oder Toxalbumine seien, bisher auch nur das Geringste beigetragen ist zur Kenntniss ihrer chemischen Constitution und zur Anweisung der Stelle, die sie unter den gut charakterisirten Körpergruppen der Chemiker einnehmen, ebensowenig wird das durch ihre Bezeichnung als „Fermente" oder „Enzyme" geleistet.

Indessen liegt hier doch die Sache etwas anders, als bei den Toxalbuminen, Toxopeptonen, Globulotoxinen, giftigen Albumosen u. s. w. Wenn *Löffler*

den Ausdruck „Enzym“ auf das Diphtheriegift anwendet, so hat er im *Princip* wenigstens den richtigen Weg eingeschlagen, um uns einen Begriff von dem Diphtheriegift zu verschaffen, indem er nämlich die Eigenschaften und Wirkungen desselben auf uns schon bekannte und geläufige Anschauungen zurückzuführen sucht. Anknüpfend an *Salomonsen*'s und *Christmas-Dircking-Holmfeld*'s Untersuchungen über das Gift in den Jecquirity-samen, wonach dasselbe in Wasser und Glycerin löslich, in Alkohol, Aether, Benzin und Chloroform unlöslich ist, durch eine einstündige Erwärmung auf 65° bis 70° vollständig unwirksam wird, bei Thieren in wirksamem Zustande auf Schleimhäuten heftige Entzündungen und Pseudomembranen erzeugt, constatirt er ähnliche Eigenschaften beim Diphtheriegift; und da nun jene Autoren ihr Gift als „Enzym“ bezeichnet hatten, so ist *Löffler* ihnen darin gefolgt.

Aehnliche Erwägungen waren es, die *Roux* und *Yersin* zur Charakterisirung des Diphtheriegiftes als eines *Ferments* veranlassten.

Nun glaube ich, dass wir jetzt die Eigenschaften und Wirkungen des Diphtheriegiftes besser kennen als die irgend eines Ferments oder Enzyms, und vielleicht wird durch weitere Untersuchungen der Bacteriengifte auch ein Licht geworfen auf die mit dem Namen „Fermente“ und „Enzyme“ bezeichnete Klasse von Körpern. Die Einrangirung des Diphtheriegiftes unter die Fermente und Enzyme schafft aber eine falsche Vorstellung in gewisser Beziehung von dem Wesen desselben.

Mit dem Begriff „Ferment“ und „Enzym“ verbinden wir immer die Vorstellung, dass dieselben insofern, als sie andere Körper physikalisch verändern oder chemisch zersetzen, von anderen ähnlich wirkenden Agentien dadurch sich unterscheiden, dass ihre Wirkung fast unbegrenzt ist. Manche Fermente lösen feste Körper auf; das thun andere Substanzen auch. Wir kennen ferner

hydrolytische Fermente; und auch die besondere Art chemischer Zersetzung, welche als Hydrolyse bezeichnet wird, kommt nicht den Fermenten allein zu.

Das Besondere der Fermente besteht immer darin, dass, während andere Lösungsmittel und Mittel mit hydrolytischer u. s. w. Wirkung in quantitativ zu berechnender Menge angewendet werden müssen, um Effecte von bestimmter Grösse hervorzurufen dieses bei den Fermenten und Enzymen nicht der Fall ist; diese äussern, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, *unabhängig* von der Stoffmenge, die man auf fermentationsfähige Massen anwendet, ihre Wirkung in's Unbegrenzte.

Dazu kommt als ein weiterer Nebenbegriff der Fermente und Enzyme, dass in den Massen, in welchen durch sie die Fermentation eingeleitet ist, nach stattgehabter Wirkung nicht bloss kein Verbrauch der ursprünglich angewendeten Stoffmenge von Fermenten und Enzymen zu merken, sondern dass vielmehr ein Plus zu finden ist.

Die Frage, ob es solche Stoffe giebt, brauche ich hier nicht zu erörtern; aber das ist ganz sicher, dass das Diphtheriegift ebensowenig ein solcher Stoff ist, wie das Tetanusgift und andere gut studirte Bacteriengifte. Man kann auf's genaueste die Menge des Giftes berechnen, welche erforderlich ist, um Meerschweinchen, Kaninchen, Schafe von bekanntem Gewicht und Alter zu tödten oder bloss krank zu machen; und wenn wir Analogien in der Art der Entstehungsweise und des Verlaufs von Infectionskrankheiten mit fermentartigen Wirkungen suchen, dann finden wir solche nie bei dem Arbeiten mit Bacterien*giften*, sondern bloss bei den lebenden, vermehrungsfähigen *Bacterien*.

Mit Rücksicht auf diesen fundamentalen Unterschied wird man es für sehr gewagt erklären müssen, auf die Bacteriengifte Rückschlüsse zu machen von dem, was wir über einige Fermente wissen.

Wohin uns die Bemühungen zur Erforschung der chemischen Zusammensetzung des Diphtheriegiftes noch führen werden, das lässt sich zur Zeit kaum absehen.

Für sehr wichtig halte ich für das weitere Vorgehen die Berücksichtigung der Untersuchungen und Ausführungen von *H. Buchner* über diejenigen Körper, welche er als „Alexine" bezeichnet. Mit vollem Recht betont *Buchner,* wie es nicht ausschliesslich auf „den Stoff als solchen, d. h. auf seine elementaren Bestandtheile ankommt, sondern dass die *Anordnung,* die gegenseitige Lagerung der Theilchen wesentlich mitbestimmend ist" (Münchener medicinische Wochenschrift 1892 No. 8). In rein chemischer Beziehung könne ein hochconstituirtes Molecül, das mit physiologischen Fähigkeiten begabt ist, unverändert bleiben und dabei doch die letzteren verlieren, eben in Folge einer veränderten Lage der Atome; das sei der Fall bei der Einwirkung verhältnissmässig noch nicht sehr hoher Temperaturen, bei verändertem Salzgehalt der Lösungen und manchen anderen Eingriffen, die eine *chemische* Zersetzung noch nicht zur Folge haben. *H. Buchner* hat von solchen physiologischen Fähigkeiten die bacterientödtende und die globulicide genauer geprüft, und was er dabei im Einzelnen betreffs der Labilität und der schweren Dialysirbarkeit der Körper, an welche diese Fähigkeiten gebunden sind, eruirt hat, das gilt auch für die toxischen Wirkungen des Diphtherie- und Tetanusgiftes.

Sind nun aber die toxischen Eigenschaften gebunden an ein bestimmtes, leicht veränderliches Lagerungsverhältniss der Atome in einem hochconstituirten Molecül, *oder vielleicht bloss einer Atomgruppe in demselben,* dann ist die chemische Analyse selbst nach besserer Isolirung der Bacteriengifte, als sie bisher erreicht ist, ziemlich werthlos für uns; eine Auskunft darüber, welche Atomverschiebungen vor sich gehen, wenn die zu unter-

suchende Substanz aus dem wirksamen in den unwirksamen Zustand übergeht, dürfte von viel grösserem Werth für uns sein, als die schönste quantitative Analyse einer Substanz, die nothwendiger Weise durch den Act der Analyse schon inactiv geworden sein muss; denn worauf es uns ankommt, ist doch immer die Kenntniss von der chemischen Zusammensetzung der *activen* Substauz.

Wenn wir in dieser Richtung noch so gut wie gar nichts wissen, so steht es um so besser mit unserer Kenntniss von den *functionellen* Eigenschaften des Diphtheriegiftes. Und hier ist es namentlich die Erkenntniss der *Specificität* der Giftwirkung, welche einen vollkommenen Umschwung in den Studien über die Entstehung der Krankheitserscheinungen nicht bloss bei der Diphtherie, sondern bei den Infectionskrankheiten überhaupt, zu Stande gebracht hat.

Die Specificität des Diphtheriegiftes äussert sich in doppelter Richtung; einmal unterscheidet sich dasselbe durch die besondere Art der localen und allgemeinen Veränderungen, die es im lebenden Thierkörper hervorruft; dann aber tritt seine Specificität in ausserordentlich stark ausgeprägtem Grade darin zu Tage, dass es manche Thierarten giebt, die auf sehr kleine Dosen einer keimfrei gemachten alten Diphtheriebouilloncultur schon mit Kranksein reagiren und schliesslich daran zu Grunde gehen, während Thiere von anderer Art nur wenig oder gar nicht empfänglich sind, so dass, wenn man Individuen der letzteren Art zur Prüfung aussuchen würde, die Giftwirkung gar nicht zum Ausdruck zu bringen wäre. Ich habe gelegentlich des VII. internationalen hygienischen Congresses in London (1891) von einem Bouillonfiltrat berichtet, welches noch in der Menge von 0,01 ccm für Meerschweinchen giftig war. Dieses Filtrat, welches ich noch besitze, und welches nach länger als zwei Jahren fast unverändert

wirksam geblieben ist, erregt in einer Menge von 0,25 bis 0,5 ccm bei grossen Schafen subcutan eingespritzt ein hohes Fieber (bis zu 42°); für Kaninchen ist es ebenso giftig, wie für Meerschweinchen, auch Hunde sind sehr empfindlich dagegen; aber Ratten vertragen bis zu 1 ccm davon, ohne deutlich krank zu werden, und für Mäuse ist es als ungiftig zu betrachten, da selbst 1 ccm höchstens local einen entzündlichen Process hervorruft. Während also bei Mäusen, auf das Körpergewicht dieser Thiere berechnet, 1 : 20 noch fast unwirksam ist, ist diese Diphtheriegiftlösung für Schafe schon bei 1 : 150000 ein Gift, also in 7500 mal kleinerer Menge.

Für das Tetanusgift liegen die Verhältnisse ähnlich, nur dass die giftempfindlichen Thierspecies hier andere sind; und vom Tuberkulin, der aus den Tuberkelbacillen extrahirbaren Substanz, wissen wir, dass die Differenzen in der Giftempfindlichkeit noch crasser hervortreten; kann man doch von demselben einer Maus 0,5 ccm ohne Schaden einspritzen, während manche Menschen schon auf Bruchtheile eines Centigramms stark reagiren.

Die Erkennung dieser Specificität der Bacteriengifte ist ein Ereigniss in der Lehre von den Infectionskrankheiten, welches man in seiner Bedeutung der Erkennung der Specificität der lebenden Krankheitserreger an die Seite stellen kann. Sie ist eine rettende That gewesen, die mit einem Schlage das Hin- und Herwogen der Meinungen über die Rolle, welche den Krankheitsgiften zuzuertheilen sei, zum Stillstand gebracht hat, in gleicher Weise, wie die Beseitigung der Lehre von der Umwandlungsfähigkeit und die Statuirung der Artconstanz der krankmachenden *Bacterien* durch *R. Koch* solche Discussionen unmöglich gemacht hat, wie sie vor ihm unter den Aerzten die Tagesordnung beherrschten mit den Schlagworten „Schädlichkeit der Bacterien“ und „Unschädlichkeit der Bacterien“.

Für die Lehre von der Aetiologie der Infectionskrankheiten beginnt die Geschichte der Bacteriengifte erst mit der Kenntniss ihrer Labilität einerseits, ihrer Specifität andererseits, und so interessant das *„putride Bacteriengift“ Panum*'s, das *„Sepsin“* von *Bergmann* und *Schmiedeberg,* die *Ptomaïne* von *Selmi, Nencki* und *Brieger* auch in anderen Beziehungen sein mögen, mit unseren jetzt als integrirenden Momenten in der Entstehung der Infectionskrankheiten erkannten Bacteriengiften haben alle diese Körper nichts zu thun. Ich kann mich daher hier mit dem Hinweis darauf begnügen, dass schon die Methoden zur Herstellung des „Tetanins“ aus Tetanusculturen, des „Putrescins“ aus Staphylococcusculturen u. s. w. es ausschliessen, dass in diesen chemischen Körpern das specifische Tetanusgift bezw. das Staphylococcengift gefunden sein könnte.

Einige Andeutungen von der *Labilität* der Bacteriengifte finden wir bei *Bergmann,* wenn er angiebt, dass bei toxisch wirkendem Blut die Toxicität nach einigen Tagen geringer werde, und bei *Billroth,* welcher zeigte, dass toxisch wirkender Eiter gerade dann am giftigsten wirke, wenn er noch am meisten frisch und am wenigsten „putride“ ist (*Gamaleïa:* „Les poisons bactériens“ S. 5 und 6); bei diesen Beobachtungen war wohl aber die Action der lebenden Mikroorganismen nicht ausgeschlossen. Später, als durch *R. Koch* die krankmachende Fähigkeit der Bacterien, auch ohne jede Spur von ihnen anhaftendem, aus dem Thierkörper stammenden Gift, über allen Zweifel erhoben war, und als man die Giftgewinnung aus *Reinculturen* beabsichtigte, da begegnen wir auch dem Begriff der Specificität, wenigstens nach der einen der oben erwähnten Richtungen, nämlich in Bezug auf die qualitativ differente Toxicität der gewonnenen Substanzen, je nach der Art der Culturen; ebenso ist die dritte Haupterrungenschaft der Neuzeit, die vegetabilische Herkunft der Bacteriengifte, früher

schon discutirt worden, um allerdings wieder in der Lehre von den Ptomaïnen verneint zu werden: Aber jede dieser drei Eigenschaften für sich kommt auch noch einer Menge von anderen Substanzen zu, die nichts mit unseren specifischen Bacteriengiften zu thun haben; und erst die Untersuchungen von *Roux* und *Yersin* und von *Löffler* über das Diphtheriegift, von *Koch* über das Tuberkulin, von *Kitasato* unter der Leitung von *Koch* über das Tetanusgift, haben die Möglichkeit der Fortschritte angebahnt, welche nicht bloss in der Erkenntniss der *Aetiologie,* sondern auch in Bezug auf die *Heilung* und *Verhütung* der Infectionskrankheiten seitdem gemacht sind.

IV.

Historisch-kritische Uebersicht

über die klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen betreffend die Heilung und Verhütung der Diphtherie.

Ueber die Heilbarkeit der Diphtherie und über Heilungsmittel finden sich interessante historische Bemerkungen in dem offenen Briefe *Bretonneau*'s, welchen ich dieser Arbeit vorangestellt habe. Wir erfahren dort, dass man schon in vorhistorischen Zeiten versucht hat, das Fortschreiten des local-diphtherischen Processes im Pharynx mit einem Metallsalzpräparat (Kupfer) medicamentös zu beeinflussen.

Es wäre jedoch verlorene Mühe, die im Laufe der Jahrhunderte angewendeten Behandlungsmethoden der Diphtherie im Einzelnen durchzugehen, und ich fange auch hier gleich damit an, dass ich den Standpunkt fixire, welchen *Bretonneau* auf Grund langjähriger eigener Erfahrung am Krankenbett in therapeutischer Beziehung eingenommen hat.

Er hat den Aderlass schädlich, Brechmittel, Vesicantien und andere ableitende Verfahren, wie Purgantien, Pediluvien, Sinapismen, von höchstens zweifelhaftem Nutzen gefunden (S. 88 ff.).

Eine Allgemeinbehandlung hatte überhaupt nur bei zwei der vielen von ihm angewendeten Verfahren einen

unverkennbaren Einfluss auf den Verlauf der Diphtherie; bei der Anwendung der *Polygala* (Senega) und bei *mercurieller* Behandlung insbesondere mit *Calomel.*

„Die Polygala (S. 241) ist ein Brechmittel und Abführmittel, wenn sie in der Dosis von einigen Gran Kindern verabreicht wird. Auf die Schleimhautsecretion der Luftwege übt sie einen moderirenden Einfluss aus; bei bestehendem chronischem Katarrh der Luftwege mit schleimig-eitriger Absonderung macht sie, in kleineren Dosen öfters gegeben, das Secret dünnflüssiger und reichlicher.“ Diese letztere Eigenschaft, welche *Bretonneau* namentlich bei tuberculösen Kranken an der Polygala kennen und schätzen gelernt hatte, versuchte er nun in denjenigen Diphtheriefällen zu verwerthen, in welchen ein quälender, trockener Husten andeutete, dass die Schleimhautsecretion sehr gering war, und dass in Folge dessen die Loslösung und das Aushusten der Pseudomembranen erschwert wurde. In der That leistete ihm auch dieses Mittel gute Dienste, namentlich wenn er es mit der Calomelbehandlung combinirte.

Diese wurde von ihm soweit getrieben, dass eine mässige Abführwirkung bei Kindern davon erfolgte. Für ein 2½jähriges Kind (32. Beobachtung S. 189) waren hierzu ½stündlich je 2 Gran, Tag und Nacht dargereicht, erforderlich. Bei eben demselben Kinde, das wegen einer sehr schweren Diphtherie des Pharynx und des Larynx am dritten Krankheitstage in die Behandlung kam, wurde bei fortgesetzter Calomelbehandlung am fünften Krankheitstage der Husten auffallend trocken und heiser; als nunmehr noch „polygala sénéka“ in der Dosis von 5 Gran, alterirend mit Calomel, stündlich einmal gegeben wurde bis zum Eintritt brechenerregender Wirkung, erfolgte sehr bald die Expectoration von Membranstücken. In diesem Falle, wie in mehreren anderen genau beschriebenen, ist *Bretonneau* der Ansicht, dass diese combinirte Behandlung eine

lebensrettende Wirkung gehabt habe; aber, um dieselbe zu erzielen, mussten Calomel und event. die Polygala consequent bis zum Verschwinden der gefahrdrohenden Symptome fortgegeben werden. Jenes 2½jährige Kind hatte innerhalb von 63 Stunden nicht weniger als 216 Gran (3 gros) = 12 g Calomel und 72 Gran (1 gros) = 4 g Polygala bekommen, ohne dass die Reconvalescenz ungünstig durch diese energische Behandlung beeinflusst worden wäre.

Bei Erwachsenen wurde zuweilen die Calomelbehandlung noch mit energischer Schmiercur vereinigt. In einem Falle (30 Beobachtung S. 180 ff.), bei einem 23jährigen Soldaten mit sehr weit vorgeschrittener und schwerer Diphtherie, wurden vom vierten Krankheitstage ab stündlich 3 Gran Calomel (= 0,18 g) gegeben und ausserdem nach einander der Hals, die Brust und die Arme mit je 4 g (1 gros) grauer Salbe in dreistündlichen Intervallen eingerieben. Am fünften Krankheitstage wurden die Einreibungen mit etwas längeren Intervallen und ebenso die Calomelbehandlung fortgesetzt. Bis zum siebenten Krankheitstage waren 30 g (eine Unze) Ungu. hydrarg. cinerei duplic. in Form von Einreibungen und gleichzeitig 10 g (2½ gros) Calomel (innerhalb von nicht ganz 60 Stunden) verbraucht! — Trotz dieser energischen Quecksilbercur sind Stomatitis und andere locale Intoxicationserscheinungen vermieden worden. Allerdings waren Abmagerung, schneller Puls und sehr starker Durst Folgeerscheinungen dieser Cur; aber bei dem sehr starken Appetit des Patienten während der Reconvalescenz stellte sich bald volle Gesundheit und blühendes Aussehen ein.

Freilich hat einige Male auch eine sehr üble Wirkung der Quecksilberbehandlung sich bemerkbar gemacht. Wenn bei bestehender hartnäckiger Obstipation Calomel weitergegeben wurde, ohne dass danach Stuhlgang erfolgte, beobachtete *Bretonneau* häufig den Ein-

tritt heftiger Salivation. Dieselbe wurde besonders störend bei Patienten, die an cariösen Zähnen oder anderweitigen präexistirenden krankhaften Veränderungen der Mundhöhle litten. „Un tel effet (die Salivation) sera d'autant plus prompt, qu'une fluction, entretenue par la carie d'une dent, ou toute autre irritation préexistante, attirera vers la bouche l'action de la préparation métallique qui a été avidement absorbé“ (S. 197).

Zuweilen war scheinbar Alles gut abgelaufen, und erst nach Jahr und Tag traten Veränderungen allgemeiner Art ein mit scorbutähnlichem kachektischem Charakter, die auf frühere energische Quecksilberbehandlung zurückgeführt werden mussten (S. 198).

Diese üblen Erfahrungen gaben *Bretonneau* Veranlassung, sich von den eigenartigen und merkwürdigen Quecksilberwirkungen durch Thierexperimente genauere Kenntniss zu verschaffen. Er arbeitete dabei an Hunden. Da erkannte er sehr bald, dass die Wirkung verschiedener Präparate recht verschieden ausfiel. Ein Quecksilberchlorür, welches er durch Sublimation mit Wasserdampf erhielt (e vapore paratum, *calomel anglais*), hatte die gleichmässigste Wirkung. Andere Chlorüre, die er durch einfache Sublimation und durch Fällung aus einer Mercur*o*nitratlösung mittelst kochsalzhaltiger Soda- oder Ammoniaklösung gewonnen hatte, zeigten eine sehr ausgesprochene brechenerregende und durchfallerzeugende Wirkung; bei jenem *calomel anglais* dagegen war das gar nicht oder doch in viel geringerem Grade der Fall. Nach 12—15tägiger Behandlung dreier Hunde mit kleinen, öfters wiederholten Calomeldosen, die dreimal kleiner gewählt wurden, als die für kleinere Kinder verabreichten, also höchstens zu je 1 Gran, entstanden Lippengeschwüre von ganz eigenthümlichem Aussehen: „Ulcérations chancreuses, exubérantes, se montrèrent à la partie interne des lèvres; elles étaient disposées symmétriquement et correspondaient aux

saillies des dents; la sertissure des canines offrait, de plus, un commencement d'érosion."

Mit Quecksilber*oxydul* gelang die Erzeugung solcher Geschwüre nicht; es traten danach heftige Durchfälle auf, die schnelle Abmagerung zur Folge hatten, und obwohl in einem Falle die Behandlung sistirt wurde, weil der Hund jede weitere Quecksilberdosis refüsirte („on ne pouvait plus le tromper; il reconnaissait la présence de la moindre quantité de mercure, sous quelque forme qu'on cherchât à l'introduire dans ses aliments"), blieben doch die Entleerungen sehr häufig, wurden blutig und enthielten viel Schleim, bis schliesslich das Thier an Marasmus zu Grunde ging. Andere Hunde, die Quecksilberoxydul bekamen, verendeten, weil sie gar nicht zu bewegen waren, Nahrung anzunehmen. Mehrere aber, die *Bretonneau* dann wieder vorsichtig mit *Calomel* fütterte, zeigten wiederum die Geschwüre an den Lippen und ausserdem auch solche am Zahnfleisch und an der Zunge; bei einem Hunde von mittlerer Grösse waren im Ganzen 42 Gran Calomel verfüttert worden (S. 203); einmal war auch die Glans penis davon befallen, nachdem 1 ½ Monate mit Calomel gefüttert worden war.

Die Ungleichmässigkeit der experimentell zu erzeugenden Calomelvergiftungserscheinungen konnte nicht immer auf ihre Endursachen zurückgeführt werden. Ganz zweifellos von Einfluss war aber die Lufttemperatur und der Umstand, ob die Versuche in feuchter oder trockener Zeit angestellt wurden. Racenunterschiede machten demgegenüber nicht so viel aus (S. 204 ff. und besonders auch S. 449).

In der Mehrzahl der Fälle glichen die Quecksilbervergiftungssymptome den beim Menschen zu beobachtenden. „On voit survenir presque dans tous les cas la liquéfaction et la décoloration du sang, la prostration des forces, le marasme et la mort."

Diese experimentellen Resultate und die am Menschen in ganz unvorgesehener Weise zuweilen eingetretenen Vergiftungen waren Grund genug, um *Bretonneau* zu der Mahnung an andere Aerzte zu veranlassen: *„zu der Quecksilber-Allgemeinbehandlung der Diphtherie, trotz ihrer specifischen Beeinflussung des Krankheitsprozesses, nur im Nothfall zu greifen.“*

Abgesehen von der *Allgemeinwirkung* kommt dem Calomel nach *Bretonneau* auch eine *locale* zu, indem der Contact diphtherisch erkrankter Schleimhäute mit dem Calomel die Membranabstossung beschleunigt und die Neubildung aufhält.

Eine ausschliesslich locale Behandlung ist bei *beginnender* Diphtherie einzuschlagen, wenn die ersten Anzeichen eines Belages sich auf den Tonsillen zeigen.

Die Menge der hierfür empfohlenen Mittel war schon damals eine sehr grosse. Eine strengere Kritik hielten aber nur zwei davon aus: Der von *Aretaeus* empfohlene *Alaun* in Pulverform und die von *van Swieten* zuerst angewendete *Salzsäure.*

Die Salzsäure hat *Bretonneau* zuerst in der Weise mit Erfolg angewendet, dass er 1 Theil derselben mit 3 Theilen Honig mischte; später fand er die *reine concentrirte Salzsäure* vortheilhafter. In je 24 Stunden ist selbe nicht öfter als einmal zur Cauterisation zu verwenden, dann aber in energischer Weise; das sei viel zweckmässiger, als wenn man weniger concentrirte Säure und dieselbe öfter am Tage benütze (S. 92). Einathmung von Salzsäuredämpfen erwies sich auch wirksam, aber wegen der danach leicht eintretenden Erstickungsanfälle bedenklich.

Andere Säuren, wie Schwefelsäure, leisteten weniger.

In späterer Zeit, gelegentlich der Epidemie von *Chenusson* im Jahre 1825 (S. 444), liessen zahlreiche Beobachtungen den Schluss zu, dass die im Allgemeinen von *Bretonneau* bevorzugte *Salzsäureätzung* der diph-

therischen Primärerkrankung doch wohl durch die beiden anderen Mittel, deren specifischen Einfluss auf den membranbildenden Process er erkannt hatte, mit Vortheil ersetzt werden könne, durch *Calomel* und durch *Alaun.*

Die günstige *allgemeine* Umstimmung der Krankheit durch energische Calomelbehandlung schreibt er der Fähigkeit dieses Mittels zu, das Blut so zu verändern, dass seine Consistenz dünnflüssiger wird; ferner der Fähigkeit, den Blutzufluss nach schon vorher entzündlich veränderten Gewebspartieen zu vermehren und dieselben zur Mortification zu bringen, wodurch die specifisch-diphtherische Entzündung modificirt und die Neubildung von Membranen verhindert werde (S. 444).

Gegenüber dieser erwünschten Calomelwirkung stehe nun aber die Vergiftungsgefahr bei Anwendung so grosser Dosen, wie sie zur Erreichung jener Effecte erforderlich seien; und es fragte sich, nach Constatirung der *localen* Calomelwirkung, ob man nicht mit dieser allein auch zum Ziel kommen könne, ohne Intoxicationsgefahr.

Leider erwies sich die Hoffnung, dass das Calomel durch die Pseudomembran hindurch das darunter liegende lebende Gewebe in der beabsichtigten Weise beeinflussen würde, als trügerisch („cette action ne peut s'excercer à travers la fausse membrane qui recouvre les tissus affectés. On ne doit pas en être surpris quand il s'agit d'une substance aussi insoluble que le protochlorure de mercure"), und überdies komme man nicht überall hin zu den erkrankten Partieen.

Immerhin versuchte er durch energische Insufflation in den Nasenrachenraum möglichst viel Calomelpulver hineinzubringen, wobei die unerwünschte Allgemeinwirkung durch die Anwendung von Abführmitteln zu verhüten gesucht wurde, indem hierdurch eine schnellere Ausscheidung des Quecksilbers erzielt werden sollte (S. 446).

Aber auch so noch blieben unangenehme Nebenwirkungen nicht aus; und deswegen nützte später *Bretonneau* die den diphtherischen Process gleichfalls günstig beeinflussende Fähigkeit des *Alaunpulvers* aus, welches allgemeine Vergiftungserscheinungen auch in grösseren Dosen nicht zur Folge hat. Auf die günstigen Resultate, die er mit dem Alaun in ganz einwandsfreier Weise namentlich bei der Behandlung von Hautdiphtherie und der Gingivitis diphtheritica bekam, bezieht sich die in seinem „Offenen Brief" enthaltene Stelle, wo er von dem „Geschenk" spricht, „das uns *Aretaeus* hinterlassen hat".

Man findet noch öfter in dem Buche *Bretonneau*'s den Kampf geschildert, den er mit sich selber immer von Neuem durchzuführen hatte, wenn es sich darum handelte, ob er auf die Ueberlegenheit der specifisch den Krankheitsprocess alterirenden Quecksilberwirkung in schweren Fällen verzichten sollte. Immer von Neuem aber wurde er durch die damit verbundene Gefahr für das behandelte Individuum abgeschreckt; eine Gefahr, die nicht so sehr von der Grösse der angewendeten Dosis abhängig war, als von den zufällig die Krankheit begleitenden Umständen, die sich jeder Berechnung entzogen.

Während die Allgemeinbehandlung mit Quecksilberpräparaten und die Localbehandlung mit Salzsäure, Calomel und Alaun einer Indicatio *causalis* entsprechen, bleibt dann noch ein rein *symptomatisches* Behandlungsverfahren zu nennen, das durch *Bretonneau* zu hohen Ehren gekommen ist: *Die Tracheotomie.*

Bis zum Jahre 1826 hat er dieselbe fünfmal ausgeführt, viermal, ohne den tödtlichen Ausgang damit verhüten zu können, darunter aber dreimal mit deutlich lebensverlängerndem Erfolg; einmal, bei seiner *dritten* Tracheotomie, mit lebensrettender Wirkung.

Diese historisch berühmt gewordene Tracheotomie betraf die jüngste vierjährige Tochter des Grafen *von*

Puiségur, Elisabeth, welche im Jahre 1824 an Diphtherie erkrankte, nachdem drei Geschwister vorher dieser Krankheit erlegen waren. Am siebenten Krankheitstage war fast jede Hoffnung auf die Lebenserhaltung geschwunden. Fortwährende Somnolenz und äusserste Schwäche liessen trotz der zur Operation auffordernden Asphyxie *Bretonneau* lange zweifelhaft bleiben, ob er noch die Tracheotomie ausführen sollte, da kaum eine Hoffnung auf mehr als vorübergehende Erleichterung, wenn man die bisherigen Misserfolge der Tracheotomie berücksichtigte, vorhanden war: „A en juger par l'issue des deux cas rapportés (die zwei ersten Tracheotomieen), que pouvait-on s'en promettre? Dans l'un, la vie avait à peine été prolongée pendant douze heures, et, dans l'autre, des espérances qui semblaient mieux fondées, avaient été cruellement déçues. Devais-je donc ajouter à un malheur qui semblait inévitable, le tourment d'une longue et inutile perplexité?"

Indessen in den beiden voraufgegangenen Jahren hatte *Bretonneau,* belehrt durch seine früheren Beobachtungen und durch eigens angestellte Thierexperimente, die Verbesserungsfähigkeit in der Ausführung der Tracheotomie erkannt.

Der Hauptfehler, dessen er sich in den beiden ersten Fällen anschuldigte, war die zu geringe Weite der Canülen, die er in die eröffnete Luftröhre eingebracht hatte. In dieser Richtung waren ihm Beobachtungen an zwei Pferden ausserordentlich lehrreich. Fortwährend während eines Zeitraumes von mehr als zwei Jahren hatte er den Einfluss verfolgt, welchen die Canülenweite auf den Athmungsprocess dieser Thiere ausübte. Dieselben waren wegen einer mit Erstickungsgafahr verbundenen keuchhustenähnlichen Erkrankung (*„cornage"*, gêne bruyante de la respiration S. 219) tracheotomirt worden, wonach ihnen zunächst Canülen eingelegt wurden, die wegen ihres zu geringen Lumens

die Athmung behinderten. Dann ging es besser, als Canülen mit einer lichten Weite von 6—7 Linien in die Luftröhren eingeführt wurden, aber nur so lange, als sich die Thiere im Ruhezustande befanden; bei jeder Anstrengung trat wieder Athemnoth ein; erst als die Canülendicke die Stärke des Daumens (tuyau d'un pouce de diamètre) eines erwachsenen Menschen besass, blieb die Athmung unter allen Umständen unbehindert; vier Jahre lang sah *Bretonneau* diese Pferde mit 12 Linien im Durchmesser betragenden eisernen Röhren in der Trachea ihre nicht leichte Arbeit (in einer Bleifabrik) verrichten.

Neben der Canülenweite hatte er dann seine Aufmerksamkeit der Frage nach der Wahl der Operationsstelle und nach der Ausdehnung der Trachealöffnung zugewendet. In dieser Beziehung kam er nach Versuchen an Hunden, nach Leichenoperationen und unter Berücksichtigung seiner Erfahrungen bei den erstoperirten Kindern zu dem Resultat, dass der Einschnitt in die Trachea am besten oberhalb der Schilddrüse beginnt, deren beide seitliche Hälften ohne Gefahr getheilt werden können (divisé); nach unten soll der Schnitt möglichst weit geführt werden, jedoch nicht bis an die Kreuzung mit dem oberen Sternalrand (au delà de l'échancrure sus-sternale); und zwar aus folgenden drei Gründen: Erstens stosse man dort alsbald auf die rechte Carotis, welche in dieser Höhe über die Trachea hinwegzieht, zweitens entspringen hier die Schilddrüsenvenen, deren Verletzung unangenehme Blutung verursache, die um so heftiger sei, als in der Regel in den zur Operation gelangenden Fällen die Venen sehr stark erweitert sind; drittens liege hier die Luftröhre schon ziemlich tief, da sie ja, der Wirbelsäule nahe bleibend, um so weiter von der vorderen Halsgegend sich entferne, je mehr man sich dem Sternum nähert.

Als eine weitere Vorsichtsmaassregel, die sehr zu beachten sei, erklärt *Bretonneau* dann die Verhinderung des Einströmens ungenügend vorgewärmter Luft in die Luftröhren und die Lungen (S. 219).

Endlich sei von grosser Wichtigkeit die Nachbehandlung, welche nicht bloss auf die zweckmässige Entfernung der Membranen aus den Luftröhrenästen und auf die sorgfältige Reinigung und Freihaltung der Canüle ihr Augenmerk zu richten habe, sondern auch auf die Anwendung geeigneter Mittel, um die Neubildung von Pseudomembranen nach Ausstossung der alten zu verhüten. Für diesen Zweck finden wir ihn wieder oftmals auf der Suche nach einem Ersatz des Calomels durch Einathmung von Säuredämpfen u. ä. Er ist aber schliesslich doch immer wieder auf das Calomel zurückgekommen. Erst viele Jahre später fand er im *Höllenstein* ein Mittel, welches bei geringerer Vergiftungsgefahr eine noch bessere Localwirkung entfaltete.

Was dann noch das Material betrifft, aus welchem die Canüle zu bestehen habe, und ihre Form, so hatte er Anfangs elastische Canülen gewählt, sah dann aber, dass ein festes Material zweckmässiger sei, nur müsse dann die Canüle eine geeignete Krümmung haben und unten schief abgeschnitten sein (coupé en biseau).

Alle diese Erfahrungen und Erwägungen berücksichtigend, entschloss sich *Bretonneau* trotz der traurigen Prognose zur Operation, die wegen der colossalen Venenstauung recht schwierig war; durch Unterbindung einzelner Venen konnte er eine genügende Blutstillung nicht erwirken, und erst nach Anlegung von Massenligaturen riskirte er die Eröffnung der Trachea, von welcher er fünf Ringe durchschnitt. Dann legte er eine silberne gekrümmte Canüle ein, die etwas abgeplattet war (canule d'argent courbe et méplate), und befestigte dieselbe mittelst zweier Bänder, welche durch seitlich am Canülenrande angebrachte Oesen hindurch-

gezogen und hinten am Halse zusammengeknotet wurden. Die Athmung wurde alsbald etwas ruhiger, aber erst nach Herausbeförderung mehrerer Membranen und zäher Schleimmassen im Laufe der folgenden Nacht und des folgenden Tages liessen die gefahrdrohenden Störungen nach; alsbald nach der Operation und während der folgenden Zeit wurde öfters Calomel durch die Canüle hindurch insufflirt. Mancherlei Zwischenfälle stellten während der nächsten fünf Tage besonders beim Canülenwechsel die Erfindungsgabe *Bretonneau*'s auf die Probe. Am fünften und sechsten Tage, als die ersten deutlichen Zeichen sich bemerkbar machten, dass Luft durch den Kehlkopf hindurch beim Canülenwechsel hindurchging, begann er auf Heilung zu hoffen. Das Calomel wird jetzt in Wasser suspendirt durch die Canüle tropfenweise instillirt (S. 314).

Am siebenten Tage war das Kind munter, sass im Bett, zeigte Appetit, und die Canüle konnte weggelassen werden. Aber schon in der folgenden Nacht musste sie wegen plötzlicher Erstickungsgefahr unter grossen Schwierigkeiten wieder eingeführt werden, worauf eine ganze Menge von Membranstücken nach und nach ausgehustet wurden. Erneute Calomelinstillationen schienen die Membranbildung wieder zu beschränken, jedoch nicht gänzlich zu sistiren. Vom 19. Tage ab nach der Operation liess *Bretonneau* wieder die Canüle weg, da ihr Anliegen an der Larynxwand heftigen Reizhusten verursachte. Die Wunde wurde dabei zuerst durch ein Schwämmchen offen gehalten; dasselbe schien aber stark zu reizen und wurde daher entfernt. Alles ging von da ab gut, und vom 20. Tage nach der Operation an konnte das Kind als geheilt betrachtet werden.

In den epikritischen Bemerkungen, welche *Bretonneau* an diesen Fall anschliesst, geht er auf die unangenehmen Zufälle ein, welche die Verstopfung der Canüle und der dadurch häufig nothwendig werdende

Canülenwechsel mit sich bringt. Das führte ihn darauf, eine *Doppelcanüle* anfertigen zu lassen. „Un second tuyau, exactement adapté à la canule, pouvant être enlevé, nettoyé et remis avec la plus grande facilité, eût évité les inconvénients d'un déplacement qui, s'il n'était pas fort douloureux, avait au moins l'inconvénient de causer à la petite malade beaucoup d'impatience et de contrariété. *J'ai fait exécuter ce double tuyau par un habile ouvrier,* mais trop tard pour qu'on ait pu en faire usage (S. 326)."

Man wird gestehen, dass die Ausführung der Tracheotomie und die Technik der Nachbehandlung durch *Bretonneau* eine Höhe der Ausbildung erfahren hat, die nur in weniger wesentlichen Dingen noch durch spätere Aerzte und Chirurgen überschritten ist. Was das aber für die damalige Zeit besagen will, das können wir erst recht würdigen, wenn wir berücksichtigen, dass zwar schon *Home* die Tracheotomie vorschlug und *Caron* dieselbe befürwortete, weil er einen glücklichen Erfolg derselben einmal gesehen hatte, als er sie bei einem Kinde ausführte, *welchem eine Bohne in die Trachea gelangt war,* dass aber die allgemeinen Anschauungen durchaus den Nutzen der Tracheotomie verneinten. *Jurine,* der *Eine* von den mit *Napoleons Crouppreis* gekrönten Bewerbern, lässt am besten in seiner Arbeit erkennen, worauf dieses Urtheil sich stützte: *„Die wesentliche Ursache der Croupanfälle sei in einem Krampfzustande zu suchen, und durch den operativen Eingriff werde der Krampf bloss noch vermehrt."* „Ce n'est pas toujours la présence de la fausse membrane qui fait périr les malades; le retour périodique des accés de suffocation, même avant la formation de la concrétion, atteste évidemment l'action d'un autre agent. Ne sait-on pas que la concrétion, molle et flexible de sa nature, se moule exactement sur le conduit aërien, et n'intercepte jamais entièrement l'ouverture

de la glotte, comme pourrait le faire un autre corps étranger? Ne sait-on pas aussi que plusieurs individus ont porté plus ou moins longtemps de semblables concrétions sans en être suffoqués?" (S. 259 in der Arbeit von *Jurine*).

Der Umstand, dass die bedeutendsten Aerzte der damaligen Zeit die eine solche Anschauung vertheidigende Arbeit des Preises für würdig erachteten, zeigt besser als alles Andere, wie sehr *Bretonneau* seine Zeitgenossen überragte, wenn er auf Grund ausschliesslich von eigenen klinischen Beobachtungen und experimentellen und chirurgischen Erfahrungen eine Zusammenfassung des Vorgehens bei der Tracheotomie geben konnte, wie die folgende, welche auch heute noch den besten Vorschriften sich würdig an die Seite stellen lässt (S. 339): „S'il me fallait aujourd'hui pratiquer la trachéotomie sur un objet parvenu au dernier terme de la suffocation croupable, je ferais aux téguments une incision qui s'étendrait du corps thyroïdien à l'échancrure sus-sternale; avec la pince à mors recourbés, j'écarterais les muscles sternohyoïdiens, et si je ne parvenais pas, par ce même moyen, à dégager la ligne médiane de la trachée du plexus veineux dont elle est ordinairement recouverté, je prendrais le parti de lier dans le sens convenable et avant de les ouvrir, celles des veines que je ne pourrais éviter. Enfin, après avoir incisé un des cerceaux cartilagineux de ce conduit, je terminerais l'opération en divisant ensuite trois ou quatre autres anneaux avec un bistouri à lame étroite et boutonnée, *et je me laisserais d'autant moins arrêter par l'effusion d'un peu de sang, que l'hémorrhagie baveuse fournie par les lèvres de la plaie, s'arrête aussitôt que la respiration s'exécute librement.*"

Bretonneau's Schüler *Trousseau* hat 25 Jahre später (1851) in der Union médicale (91 und 92) viele weitere Details in meisterhafter Weise geschildert, welche bei

der Ausführung der Tracheotomie in Frage kommen; vor Allem setzte er die Regeln fest für die Art, wie man in einem geordneten Krankenhause zu operiren hat; jedoch seine Empfehlung, die Unterbindung kleinerer Gefässe zu unterlassen, hat sich auf die Dauer nicht bewährt.

Chassaignac's Verfahren bei der Tracheotomie (Leçons sur la trachéotomie 1855), welches durch die Schnelligkeit der Ausführung zuerst sehr imponirte, ist allgemein wieder verlassen worden. Nach *Chassaignac* soll die cartilago cricroidea mit seinem „ténaculum" fixirt werden, und danach könne man mit *einem* Schnitt die Trachea eröffnen, indem man ein Bistouri dem „ténaculum" entlang durch die Haut bis in die Trachea auf einmal („sans hésitation") einsticht und dann drei bis vier Trachealringe durchschneidet. („Saisissant le ténaculum de la main gauche, attirant en avant le cartilage cricoïde et par conséquent la trachée, puis présentant le bistouri adossé à la convexité du ténaculum, le chirurgien le plonge par un mouvement de ponction dans la trachée, immédiatement au contact du point où le ténaculum est implanté et *divise le conduit d'un seul coup en même temps que la peau.* Immédiatement après cette première ponction on introduit dans la petite plaie un bistouri boutonné et l'on incise, en suivant la ligne médiane, tous les tissus, depuis la peau jusqu'à la trachée, dans une étendue de deux centimètres environ.") Man hat diesem Operationsverfahren namentlich chirurgischerseits manche ungerechten Vorwürfe gemacht; aber beglaubigte Fälle von Scheintod und wirklichem Tod in Folge der andauernden Fixation der Trachea bei den an sich schon in Erstickungsgefahr befindlichen Kindern hat auch *Chassaignac* selbst nicht zu leugnen vermocht; dagegen ist nach dem Urtheil mehrerer Autoren *(Isambert, Millet)* die Gefahr der *Blutung* nicht so gross, wie man von vornherein glauben sollte, und

die Einführung der Canüle macht keine Schwierigkeiten, wenn man sich des von *Chassaignac* eigens für diesen Zweck construirten „dilatateur" bedient.

Auch das ingeniös erfundene *„Tracheotom"* von *Maisonneuve,* welches derselbe 1861 der Akademie demonstrirte, hat nur wenige Anhänger gefunden, und auch andere Bestrebungen, den Act der Operation zu beschleunigen, wurden nach vorübergehendem Aufsehen bald wieder vergessen; man hat sich immer mehr von der Richtigkeit des Ausspruchs *Trousseau*'s überzeugt, dass die Tracheotomie nicht zu denjenigen Operationen gehört, bei welchen es auf besondere Schnelligkeit ihrer Zuendeführung ankomme; im Gegentheil, sie könne nicht langsam genug gemacht werden („elle doit être faite lentement, très-lentement, trop lentement").

Als einen wesentlichen Fortschritt dagegen kann man die Einführung der *Chloroformnarkose* bei der Tracheotomie ansehen. Zwar sind die Meinungen über den Nutzen derselben noch nicht ganz geklärt; indessen auf die Frage: *„Soll man chloroformiren?"* werden gegenwärtig die meisten Chirurgen nur wenig gegen die Antwort einzuwenden haben, welche *F. König* in seinem Lehrbuch der speciellen Chirurgie (1878 S. 574) giebt. Er sagt daselbst: „Ich war früher mit vielen Anderen aus theoretischen Gründen ein Gegner der Narkose, aber die Praxis hat mich bekehrt. Gern gestehe ich zu, dass es Fälle giebt, in denen Zeit zum Chloroformiren überhaupt nicht mehr bleibt, in denen auch oft schon die Kohlensäure eine fast vollkommene Anaesthesie herbeigeführt hat, auch sind mir ganz seltene Fälle vorgekommen, in welchen das Chloroform die Aufregung und Erstickungsangst so vermehrte, dass man sich dadurch bestimmen liess, lieber auf die Anwendung desselben zu verzichten; aber im Allgemeinen ist, besonders, wenn man im Stadium der Erstickungs*angst* operirt, die Anästhesie ein entschiedenes Erleich-

terungsmittel der Operation. Die tobenden Kleinen werden ruhig, ja sie athmen auch weit ruhiger, und die Chloroformnarkose pflegt die Kohlensäurenarkose durchaus nicht zu vermehren. Dazu kommt, dass die heftigen Bewegungen und das exspiratorische Drängen durch die Narkose aufgehoben wird und somit auch die venösen Blutungen bei weitem nicht von der Bedeutung sind, wie bei den meisten unnarkotisirten Kranken."

An die Ausführung der Tracheotomie schliesst sich noch eine grosse Zahl anderer wichtiger Fragen an, die zum Theil auch jetzt noch immer discutirt werden.

Wann soll operirt werden? Da stehen sich die Ansichten Derer gegenüber, die so früh wie möglich, und Derer, die so spät wie möglich operiren wollen. Allgemein wird aber anerkannt, dass das Auftreten erheblicher inspiratorischer Einsenkungen im Jugulum, in der Fossa supraclavicularis, im Scrobiculum cordis ein wichtiges Anzeichen für die beginnende Erstickungs*gefahr* ist. Es ist das zwar, wie *König* sich ausdrückt, noch ein *actives* Stadium, in welchem noch Sauerstoff genug im Blut ist, um das Gehirn soweit zu ernähren, dass das Bewusstsein frei bleibt; durch forcirte Athmung wird ein Ausgleich der durch die Stenose bedingten Erschwerung der Luftzufuhr versucht; es besteht die äusserste Erstickungs*angst,* aber die Wangen sind noch geröthet als Zeichen dafür, dass Kohlensäureüberladung des Blutes noch nicht eingetreten ist. Wie lange aber dieses Stadium andauert, ob es spontan überwunden wird, oder bald in das der Apathie mit Schläfrigkeit übergeht, wobei das weisse Gesicht und die bläulichen Lippen die Sauerstoffarmuth des Blutes anzeigen, das lässt sich nicht vorausberechnen. Die meisten Chirurgen operiren in jenem activen Stadium; freilich kann man auch im Somnolenzstadium noch tracheotomiren; aber die Chancen für eine lebensrettende Wirkung der Ope-

ration sind viel grösser bei früherer Ausführung derselben.

Bezüglich der Frage, ob man statt der Tracheotomie die *Laryngotomie* oder die *Laryngo-Tracheotomie* anwenden solle, können wir uns an folgendes Urtheil *Chassaignac*'s („Leçons sur la trachéotomie", Paris 1855) halten: „De toutes les opérations qui ont été préconisées pour ouvrir l'arbre aërien, la trachéotomie est la meilleure à nos yeux; elle est même la seule qui soit bonne et qui mérite d'être adopté comme méthode générale. La laryngotomie est une mauvaise opération; on en atténue un peu les défauts quand on la combine avec la trachéotomie; mais dans ce dernier cas, l'incision du larynx a l'inconvénient d'être à peu près inutile. La seule opération vraiment rationelle pour l'ouverture chirurgicale des voies aëriennes, c'est la trachéotomie. Sans entre dans toutes les considérations qui motivent notre manière de voir, nous nous bornerons à dire que *la condition essentielle de toute bonne opération faite sur les voies aëriennes, c'est de permettre l'établissement d'une canule dans la plaie de l'opération. Or, il n'y a que la section des anneaux de la trachée qui mette à même de réaliser cette condition d'une manière satisfaisante.*"

Welche Methode man aber auch wählen mag für die Operation, und in welchem Stadium der Erstickungsgefahr bei *schwerer* Diphtherie die Tracheotomie ausgeführt sein mag, es haben sich die Erfolge seit *Bretonneau* nicht wesentlich gebessert, und die Mühen, welche *die Nachbehandlung* in dem ersten, glücklich verlaufenen Verfall bei der kleinen *Elisabeth Puységur* erforderte, sind gleichfalls nicht geringer geworden. „Der Chirurg, welcher glaubt (sagt *König* l. c. S. 579), es sei mit dem Niederlegen des Messers und dem Einführen der Canüle bei dem wegen Diphtherie tracheotomirten Kinde Alles geschehen, hätte für die meisten

Fälle besser gethan, die Operation überhaupt nicht vorzunehmen."

Abgesehen davon, dass durch die Tracheotomie ja nur ein Symptom der Krankheit, die Kehlkopfstenose, beseitigt wird, während die Tendenz des Krankheitsprocesses, sich auf die Luftröhre und ihre Verzweigungen auszubreiten, sowie im Lungengewebe Veränderungen hervorzurufen, nicht aufgehoben wird, abgesehen von dem Eintritt asphyktischer Zustände in Folge von Verstopfungen der Canüle, welche die sorgfältigste Beobachtung und sachverständige Behandlung erfordern, sind noch mancherlei Folgezustände der Operation selbst oft genug unheilbringend geworden.

Die Erstickungsgefahr nach dem Entfernen der Canüle kann nicht bloss durch zu frühzeitiges Entfernen, sondern auch, nachdem sie sehr lange getragen war, eintreten; ich sah in der Praxis von Dr. *Pauly* in Posen solche Fälle, wo Granulationswucherungen das Leben bedrohten, nachdem schon lange Zeit die Canüle weggelassen und die Hautwunde fast verheilt war. Die Stimmbandmuskeln können in Folge des langen Nichtgebrauchs gelähmt werden *(Bose* und *Trendelenburg).* Trachealgeschwüre und Blutungen aus denselben sind als Todesursachen beobachtet worden, wenn schlecht passende Canülen die Trachea erodirt hatten. Narbige Stenosen können die Kranken zum fortwährenden Tragen der Canüle verurtheilen. Knorpelnekrose und phlegmonöse Processe an der tracheotomischen Wunde sind zwar selten, kommen aber vor. Kurz, auch die vom Erstickungstode durch die Tracheotomie zunächst geretteten Kranken sind noch so vielen Gefahren ausgesetzt, dass das Wort *Malgaigne*'s sich noch jetzt immer bewahrheitet: „Die Einführung des Luftröhrenschnitts in die Behandlung der Diphtherie war ein grosses Verdienst um die Menscheit, ein noch grösseres aber würde es sein, wenn es gelänge, denselben vermeidbar zu machen."

Loiseau, ein Arzt in Montmartre, hatte im Jahre 1857 der Académie française ein Verfahren unterbreitet, welches diesen Zweck erfüllen sollte. Er versuchte das Athemhinderniss der in Erstickungsgefahr befindlichen Kinder dadurch zu beseitigen, dass er den Larynx kathetrisirte, und die Commission, welche zur Prüfung seines *„catheterisme laryngien"* eingesetzt war *(Trousseau, Blache* etc.), bestätigte, dass in der That das Einführen von elastischen Kathetern in den Larynx und die Trachea bei genügender Uebung gut gelinge; aber *Loiseau*'s Methode, die übrigens nach *Trousseau* schon in ähnlicher Art 1839 von *Dieffenbach* angegeben war, hat die Tracheotomie nicht verdrängt.

Ebensowenig ist das geschehen durch *Bouchut*'s *„tubage de la glotte"*. *Bouchut* führte mit Hülfe von an beiden Enden offenen Kathetern cylindrische Silberringe („des viroles d'argent cylindriques") von $1^1/_2$—2 cm Länge in den Kehlkopfeingang ein, wo ein solcher Ring mit seinem oberen Rande unterhalb der oberen Stimmbänder, mit dem unteren an der Innenfläche der cartilago cricoïdea zu liegen kam. Die Ränder des Ringes (oder besser der kurzen „Canüle") waren oben und unten mit Einfassungen von elastischem Material („bourrelets") versehen und hatten Oeffnungen, an denen Seidenfäden befestigt waren, welche dazu dienen sollten, die Canüle aussen festzuhalten. Diese „tubage de la glotte" wurde von *Trousseau* in der Academie française auf's heftigste angegriffen. Sie mache Ulcerationen, Nekrosen, Phlegmonen und schliesslich Glottisoedem, so dass schliesslich doch die Tracheotomie nothwendig werde.

Verfolgt man die Entwicklung, welche in *Frankreich* die Diphtheriebehandlung bis zu unserer Zeit weiter genommen hat, so lässt sich erkennen, dass man dort sich nicht allzuweit von den durch *Bretonneau*

aufgestellten Principien entfernte. Zwar ist seit dem siegreichen Vordringen der antiseptischen Wundbehandlung die *Localbehandlung* des beginnenden diphtherischen Krankheitsprocesses insofern etwas modificirt worden, als in Frankreich ziemlich allgemein die Methode von *Gaucher* acceptirt ist, welche im Wesentlichen darin besteht, dass zunächst die Pseudomembranen künstlich entfernt und dann die erkrankten Stellen mit einer starken antiseptischen Lösung geätzt werden, wobei lösliche Quecksilberpräparate der Mercur*i*reihe den Vorzug erhalten haben vor dem unlöslichen Quecksilberchlorür *Bretonneau*'s; auch hält man es für erforderlich, hinterher Ausspülungen der Mundhöhle und des Rachens mit *dünnen* antiseptischen Lösungen vorzunehmen (*Bourges,* „La diphthérie" S. 201); indessen einflussreiche Autoren halten die gewaltsame Entfernung der Pseudomembranen für keinen Fortschritt in der Behandlung; so sagt *Roux*: „Je ne suis pas du tout partisan du raclage à outrance des fausses membranes pharyngées. On traumatise sans cesse de la sorte la surface des amygdales. En détruisant les fausses membranes, on détruit aussi certaines parties de la muqueuse, et on crée de nouvelles portes à l'absorption de la toxine sans cesse produite par les microbes qui pullulent sur l'épithélium" (*Bourges* l. c. S. 205).

In der *Allgemeinbehandlung* wird, dem Zuge der Zeit folgend, die Ernährungstherapie vorangestellt (l. c. S. 206), aber wir sehen doch die Tradition der specifischen Quecksilberwirkung sich forterhalten, wenn *Bourges* (l. c. S. 207 ff.) sagt: „Quand l'engorgement ganglionnaire prend des proportions trop considérables, on peut faire sur les parties malades des onctions d'onguent napolitain"; daneben werden allerdings auch neuere Antiseptica empfohlen.

In Bezug auf die Beseitigung der Erstickungsgefahr ist man wohl ganz wieder in die Fussstapfen *Bretonneau*'s

gerathen, indem man die von demselben eingeführte Tracheotomie als das beste Mittel hierfür betrachtet.

In *Deutschland* ist man bis auf die Tracheotomie nur mit dem *einen* Theil der therapeutischen Erfahrungen *Bretonneau*'s dauernd in Uebereinstimmung geblieben, nämlich mit der *negirenden Kritik.* Das Wort *Bretonneau*'s „La multitude même des moyens auxquels on a eu recours, ne prouve que trop l'insuffisance du plus grand nombre" hört man in allen Tonarten variirt wiederholen; den *positiven* Theil der therapeutischen Errungenschaften *Bretonneau*'s hat man aber immer wieder vergessen;[1]) trotz aller Skepsis und trotz aller streng wissenschaftlichen Kritik hat dabei aber doch jeder Kliniker zeitweise sein besonderes Diphtheriemittel. Wenn *Gerhardt* („Der Kehlkopfcroup") von der grossen Zahl von Aetzmitteln, von Excitantien, von ableitenden Mitteln aller Art, Blutentziehungen u. s. w. nichts hält, wenn er vor der „tubage de la glotte" warnt, *„ehe Beweise ihrer Leistungsfähigkeit vorliegen,"* wenn er die scheinbar so günstigen Erfolge der Tracheotomie in den Statistiken des „Hôpital des enfants", mit ihren 63% Heilungen bei früh ausgeführter Operation, in scharfer, aber gerechter Weise mit folgenden Worten kennzeichnet: „Schon vor diesem Stadium (vor Beginn eigentlicher Asphyxie) soll operirt werden, um zahlreiche Heilungen zu erzielen. Wir glauben es gerne, man wird mehr Heilungen haben, aber man wird auch den Vorwurf haben, zum Messer gegriffen zu haben, wo kein Croup vorlag, jenen Vorwurf, den *Malgaigne* fest auf einzelne, wenn auch wenige Fälle gestützt gegen das Verfahren im Hôpital des en-

[1]) Die Quecksilberinunctionen hat *Frerichs* specifisch wirksam gefunden, wie *Bartels* (Deutsches Archiv f. klin. Med. II. Bd. S. 367 bis 452) aus seiner Assistententhätigkeit bei demselben berichtet (1852); auch *Bohn* in Königsberg und *G. Lewin* rühmen eine energische Quecksilberbehandlung bei der Diphtherie.

fants erhoben hat. Freilich, was liegt in einem Hospital daran, drei oder vier Croupfälle ohne Croup operirt zu haben; was liegt daran, wo nur die Zahlen entscheiden, wo es nur darauf ankommt, entscheidende Zahlen zu gewinnen“ (l. c. S. 79), — so wird sich gegen seine *Kritik* nichts Stichhaltiges einwenden lassen; aber wenn wir nun nach dem *positiven* Theil der Therapie in seiner Monographie uns umschauen, dann stossen wir auch wieder auf die Empfehlung eines Verfahrens, welches sich einer unbedingten Anerkennung kaum erfreuen wird. Er sagt (S. 81): . . . „Wir rathen, schon beim ersten Verdachte zur Anwendung von Brechmitteln zu schreiten und halten es zwar nicht für erwiesen, doch auch keineswegs für unwahrscheinlich, dass so eine frühzeitige Beendigung des ganzen Krankheitsprocesses erreicht werden könne. Gelingt dies nicht, so wären unter Fortsetzung der Emetica Aetzungen oder auch je nach Umständen einige Blutegel an das Manubrium sterni damit zu verbinden; wo diese Mittel sich nicht bald wirksam erweisen und die Diagnose ganz feststeht, ist die Tracheotomie vorzuschlagen“; und bei drohender oder hereingebrochener Asphyxie die Excitantien als unwirksam charakterisirend, fährt *G.* an anderer Stelle fort: „Lange würde ich daher nicht auf die Wirkung dieser Excitantien warten, sondern mich in ganz desparaten Fällen, um dem Decorum Genüge geleistet zu haben, auf die Application einiger Hautreize, Sinapismen u. dergl. beschränken, in etwas besseren Fällen alsbald zur Anwendung *kalter Begiessungen* im lauen Bade wenden. Diese stellen das kräftigste, wirksamste, revulsorische Mittel dar und vermögen noch am ehesten, wo es überhaupt möglich ist, das entschwundene Bewusstsein, wenn auch nur auf Momente, zurückzurufen.“ Seit dem Erscheinen der Arbeit von *Gerhardt* sind jetzt mehr als 30 Jahre vergangen, aber ich glaube, dass sich bei uns noch immer nicht eine Uebereinstimmung der Kli-

niker darin ergeben hat, wie man es mit der Localbehandlung, wie mit der allgemeinen Behandlung und dem Gebrauch von Brechmitteln, Blutentziehungen, ableitenden Reizen, Abführmitteln, Calomel, Bädern u. s. w. zu halten habe, und eventuell ob man überhaupt ernstlich etwas gegenüber einer Diphtherieerkrankung thun solle.

Ich meine, das wird auch nicht anders werden, bevor wir uns nicht durchdringen lassen von der Wahrheit des folgenden Satzes, den *Bretonneau* (S. 92) seinen therapeutischen Betrachtungen zu Grunde legt: *„C'est par le fait même de l'efficacité constante du traitement, que ses avantages doivent être appréciés."*

Das einzig sichere Kriterium eines Mittels, welches zuverlässig und zu allen Zeiten bei einer Krankheit Bedeutung behalten wird, ist die Constanz, die Specificität seiner Wirkung; wie in einem gut gelungenen Experiment müssen bestimmte Veränderungen in dem erkrankten Organismus mit Sicherheit vorausberechnet werden können nach der Application des Mittels, und diese Veränderungen müssen zu dem Wesen der Krankheit in intimem Zusammenhang stehen und auch objectiv nachweisbar sein.

Solch' ein Mittel glaubte *Bretonneau* in der Salzsäure gefunden zu haben gegenüber der Hautdiphtherie und gegenüber der Schleimhautdiphtherie bei local begrenztem Krankheitsheerd, unter der Voraussetzung, dass das Mittel den Krankeitsheerd in seinem ganzen Umfang treffe. Ich glaube, dass *Bretonneau* in der That einen glücklichen Griff mit der Wahl der Salzsäure gemacht hat, wenn ich berücksichtige, dass *die Salzsäure zu den wenigen Mitteln gehört, mit welchen man diphtherieinficirte Thiere mit Sicherheit durch Localbehandlung der Infectionsstelle heilen kann. Die wenigen anderen Medicamente, die solches leisten, stehen ausserdem in inniger Beziehung zu der Salzsäure, bezüglich zu der*

Chlorwirkung. Es sind dies Chlorzink, Goldnatriumchlorid und Jodtrichlorid.

Die sonst als vorzügliche Antiseptica bekannten Präparate, welche Sanitäts-Rath Boer in sehr sorgfältig angestellten Thierversuchen geprüft hat, nämlich die Quecksilberpräparate der Mercurireihe, die Anilinfarbstoffe, Arsen, die meisten Präparate aus der Benzolreihe, viele sonst bei der Diphtherie angewendeten Mittel, wie das Kali chloricum, leisten überhaupt nichts gegenüber der experimentell erzeugten Diphtherie oder doch nicht annähernd so viel, wie die Salzsäure und solche Körper, welche Salzsäure oder freies Chlor im Contact mit lebendem Gewebe abspalten.

Wir können auch noch in anderem Sinne, abgesehen von der *Constanz* der Wirkung auf den localdiphtherischen Process, einen intimen Zusammenhang der Salzsäure und der chlorabspaltenden Körper mit der Diphtherie erkennen, nämlich das Zustandekommen der Immunität nach dem Ausheilen der Heerderkrankung. In der That muss man hierin etwas Specifisches erblicken, denn wenn Jemand die Salzsäure- und Chlorwirkung einfach auf eine Zerstörung der kranken Stelle und in Folge dessen einer Elimination derselben, ähnlich wie wenn man sie aus dem lebenden Organismus herausgeschnitten hätte, zurückführen wollte, dann steht dieser Auffassung sofort die Thatsache entgegen, dass in dem letzteren Fall Immunität nicht eintritt. *Durch die Salzsäurebehandlung wird der Krankheitsheerd nicht mit einem Male weggeschafft und damit die Krankheit sofort aufgehoben, sondern es entsteht nur eine Modification des Krankheitsprocesses, eine leichtere Form der specifischen Diphtherieerkrankung.*

Eine solche Constanz der Wirkung kommt weder den Antisepticis im Allgemeinen, noch den Blutentziehungen, Brechmitteln, Abführmitteln, Bädern, guten Nahrungsmitteln u. s. w. zu; und wenn man sich fragt,

woher es denn eigentlich komme, dass trotzdem jene Mittel und Behandlungsmethoden mit solcher Hartnäckigkeit doch immer wieder auf der Bildfläche erscheinen, dann ist das *eine* ganz sicher, dass keines derselben nachgewiesenermaassen einen specifischen Zusammenhang mit der Diphtherie besitzt; aber sie haben vielleicht bei *anderen* Krankheiten gute Dienste gethan; das Kali chloricum z. B. ist ein ausgezeichnetes Specificum gegenüber gangränähnlichen Formen von Mundkrankheiten; oder sie haben einen symptomatischen Erfolg, setzen beispielsweise die Temperatur herunter, etwas was im Thierexperiment zwar eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsprocesses bedeutet, beim Menschen aber von vielen Aerzten in unserer Zeit als Ziel der Behandlung hingestellt wird; andere Mittel werden auf Treu und Glauben hingenommen, weil einflussreiche Persönlichkeiten sie empfohlen haben. Kurz überall haben wir zwar Gründe für die Anwendung derjenigen Mittel, die man mehr oder weniger als Modesachen ansehen kann, aber es fehlt ihnen das einzig sichere Kriterium eines wirklichen Heilmittels: Die Constanz der specifischen Beeinflussung des Krankheitsprocesses unter gegebenen Bedingungen.

An Stelle dieses Kriteriums ist ein anderes in neuerer Zeit bei den Klinikern herrschend geworden: *Die Wahrscheinlichkeitsrechnung der Zählmethode.*

Man ist sich vollkommen bewusst, welche Unzuverlässigkeit derselben anhaftet, wenn es sich nicht um ganz einfache Fragen und um überwältigende Majoritäten handelt; aber sie ist eben bei dem Mangel an specifischen Heilmitteln unvermeidlich, wenn man einen Grund dafür anführen will, warum kalte Bäder bei der Diphtherie besser sein sollen als warme, oder gar keine, oder wenn man bei der Neueinführung des Kairins, des Thallins, des Chinolins, Antipyrins, Salipyrins in die Behandlung specifischer Infectionskrankheiten schnell

ein Urtheil gewinnen will, ob diese Mittel mehr leisten als diejenigen, welche vorher Mode gewesen waren. Bei der ausserordentlich grossen praktischen Bedeutung, welche dem jetzt üblichen Verfahren beigemessen wird, durch *Zählung* zu entscheiden, ob ein Mittel in der Therapie einer Krankheit Existenzberechtigung hat, lasse ich hier die beredte Schilderung dieser Methode folgen, wie sie von *Bouchard* in seiner Vorrede zu der französischen Ausgabe der Arzeneimittellehre von *Nothnagel* und *Rossbach* 1880 entworfen ist (übersetzt von Jul. Grosser S. 12 ff.):

„Wenden wir das Verfahren der Zählung auf die Pneumonien an, welche verschiedenen Behandlungsweisen unterworfen wurden, so kommen wir zu jenen Durchschnittszahlen, welche, zwar immer fehlerhaft, dennoch uns zu einem Urtheil über die therapeutischen Methoden gelangen lassen. Ich kenne nichts Gröberes, als ein solches Untersuchungsverfahren, allein ich weiss nicht, was man ihm substituiren soll. *So hat sich eine neue Methode gebildet, die statistische Therapeutik. Sie ist fehlerhaft im Princip, fehlerhaft im Verfahren, sie ist nichts weiter als ein ungezügelter Empirismus, und dennoch zweifle ich, dass man ohne sie den Werth einer Behandlungsmethode feststellen kann;* denn sie ist nichts Anderes als die Beobachtung, die Beobachtung, welche im allgemeinen Ganzen gewinnt, was sie an Genauigkeit im Einzelnen verliert. Diese empirische Methode beurtheilt nicht allein den Werth der empirischen Mittel, sie schätzt alle anderen Methoden ab und spricht sich über die relative Wirksamkeit aller Behandlungsarten aus, ihrerseits setzt sie also allgemeine Indicationen fest. *Diese so hoch gepriesene und so sehr verschrieene Methode erfindet nichts, aber sie richtet, und ihre Gerichtsbarkeit erstreckt sich auf Alles, was auf Heilenwollen Anspruch macht. Welchen Vorbehalt man auch in Hinsicht auf die Infallibilität ihres Urtheils machen, mit*

welcher Geringschätzung man auch auf die numerische Methode herabsehen mag, kein Arzt kann sich ihrer Beweiskraft entziehen, denn es giebt keinen Arzt, welcher sich nicht eine Meinung über den relativen Werth der Behandlungsarten macht oder machen will. Keiner wird diese nach dem glücklichen oder unglücklichen Erfolge abschätzen, welche er in einem *einzelnen* Falle beobachtet hat, alle warten ab, ehe sie sich erklären, bis ihre Erfahrung sich *vervielfältigt* hat. Der Arzt, welcher, auf seine eigenen Verfahrungsweisen sich stützend, den Eindruck in Betracht zieht, den er aus einer ausgebreiteten Praxis gewonnen hat, treibt statistische Therapeutik, nur macht er seine Statistik aus dem Gedächtniss und von ungefähr. Wir haben alle solche Eindrücke, und es kann geschehen, dass, wenn wir die Beobachtungen im Gedächtniss behalten, die diese Eindrücke haben entstehen lassen, wenn wir sie zusammenstellen, wenn wir sie analysiren, wenn wir sie zählen, wir uns oft genöthigt sehen zu erkennen, dass unsere Verstandesrechnung irrthümlich, dass unsere Eindrücke ungenau waren. Ein dieses Namens würdiger Arzt wird die Elemente seiner Berechnung auswählen: er wird z. B. numerische Daten, welche für die Behandlung der Kinder richtig sein mögen, nicht auf die Therapie bei Greisen anwenden; er wird sich misstrauisch verhalten gegenüber den Statistiken en bloc, welche auf Beobachtungen gegründet sind, die wer weiss woher gekommen sind und den Horizont der Kritik überschreiten. Aber er wird das Uebergewicht der Schlüsse aufrecht erhalten, welche er aus den Thatsachen gezogen hat, die er selbst beobachtete, abwog und zählte. *Daraus folgt, dass die individuellen Statistiken die besten von allen sind.* Wenn ähnliche Statistiken, von Aerzten geliefert, die zu beobachten und zu urtheilen verstehen, übereinstimmende Resultate geben, so stellt sich in der Therapeutik eine Durchschnittsannahme her, welche zwar der Revision

unterliegt, welche nicht in Rechnung zu ziehen aber Vermessenheit wäre.“ —

Leider spricht gerade bei der Behandlung der Diphtherie die Erfahrung nicht dafür, dass durch die Wahrscheinlichkeitsrechnung der Zählmethode ein einigermaassen sicheres Urtheil über den Werth einzelner Mittel und Behandlungsmethoden gewonnen wird. Ich habe in vielen hundert Einzelabhandlungen über die Diphtherietherapie, welche ich durch Herrn Geh. Rath Prof. *G. Lewin* in elf voluminösen Bänden gesammelt erhielt, zu verfolgen gesucht, was dabei herausgekommen ist; und ich kann danach nicht sagen, dass das Resultat ermuthigend wäre.

Bretonneau's Quecksilberbehandlung ist von der Mehrzahl der Aerzte verurtheilt worden als unwirksam oder als schädlich, und die Zahlen, welche man dafür anführt, scheinen in der That zu beweisen, dass dieses abfällige Urtheil begründet ist. Aber wenn man genauer zusieht, so zeigt sich, dass die von *Bretonneau* so sorgfältig studirten Bedingungen, unter welchen die Inunctionscur und die Localbehandlung mit Calomel Gefahren bringt, vergessen waren, die Dosirung aber für eine wirksame Therapie ganz unzureichend gewählt wurde. Für die Salzsäure-, Alaun- und Höllensteinbehandlung ist einerseits die sorgfältige Auswahl der dafür geeigneten Fälle vernachlässigt worden, andererseits sind diese Präparate nicht in der richtigen Concentration ihrer Lösung und der zweckmässigen Applicationsweise verwendet worden. Allermeist aber kann man die betrübende Thatsache erkennen, wie die einzelnen Beobachter in ihren Statistiken mit ganz verschiedenem Maass messen; die alten Mittel und Methoden werden auf's strengste kritisirt und an ihre Leistungsfähigkeit stellt man ganz unberechtigte Anforderungen; die neuen Mittel derselben anspruchsvollen Kritiker werden auf Grund von so ungenügenden Erfahrungen

empfohlen, dass man sich verwundert fragt, wie es nur möglich ist, dass wahrheitsliebende und sachlich urtheilende Autoren in dieser Weise sich selbst betrügen können.

Wie es aber mit dem Ergebniss der Statistik betreffend den Werth der Tracheotomie steht, darüber möchte ich einen Mann reden lassen, über dessen Objectivität in der Beurtheilung medicinisch-chirurgischer Fragen nur eine Stimme herrscht, und dessen Competenz nicht angezweifelt werden kann; ich meine *F. König*. Dass derselbe im Uebrigen gerade bezüglich der Tracheotomie nicht zu scharf kritisirend verfährt, wird aus dem Tenor seiner diesbezüglichen Schilderung erkannt werden können. Auf S. 547 ff. seines Lehrbuches (l. c.) sagt *König*:

„Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass von manchen Seiten Angriffe gegen die Berechtigung der Tracheotomie bei Diphtherie gemacht worden sind, weil eben trotz der Operation viele, ja zuweilen alle operirten Kinder sterben. Wir werden noch auf die statistischen Ergebnisse zurückkommen, aber hier muss ich schon als meine feste Ueberzeugung hervorheben, dass, wenn auch noch weniger Kranke gerettet würden, als die Statistik ergiebt, der Chirurg trotzdem nicht nur die Berechtigung, sondern die Verpflichtung hat, dem durch diphtheritische Stenose erstickenden Kranken zu helfen, so lange er noch kann. Ob der Kranke vielleicht später den Folgen der bösartigen Krankheit erliegen wird, das kann den Chirurgen ebensowenig abhalten, seine Pflicht zu thun und durch die Eröffnung der Luftröhre die bestehende Beengung momentan zu beseitigen, als ihn etwa eine bestehende, wahrscheinlich zum Tode führende Pyämie abhalten kann, eine während des Verlaufs derselben auftretende schwere Blutung durch Zubinden des Gefässes zu stillen. Ich stehe also nicht an, das Unterlassen des Vorschlags zur Tracheotomie von

Seiten des Arztes für eine Fahrlässigkeit hinzustellen, kann aber dazu die aus meiner Praxis entnommene tröstliche Versicherung hinzufügen, dass man für das energische Festhalten an dieser Verpflichtung nicht selten durch die Rettung eines Lebens belohnt wird, welches man selbst für äusserst bedroht halten musste, und dass auch in den Fällen, in welchen der tödtliche Ausgang nicht abgewandt werden konnte, das Sterben nach der Operation fast stets leichter wurde, als die Erstickung bei uneröffneter Trachea.

Bei einer solchen Auffassung ist es überhaupt nicht nöthig, darüber zu debattiren, ob man auch operiren soll, falls bereits eine Affection der Lunge besteht. Diese Complication kann die Prognose sehr erschweren, aber falls eben durch die Kehlkopfstenose der grössere Antheil der augenblicklich bestehenden Erstickungsgefahr bedingt wird, die von uns aufgestellten Grundsätze nicht erschüttern.

Leider sind wir nicht im Stande, in der Art, wie wir es bei anderen Operationen können, durch zuverlässige statistische Beläge die Ungefährlichkeit und günstige Wirkung der Operation zu stützen.

Kühn hat in seiner Bearbeitung des betreffenden Gegenstandes in der *Günther*'schen Operationslehre verschiedene, diese Frage betreffende Zahlen zusammengestellt, aus welchen hervorgeht, dass manche Operateure von ihren sämmtlichen Operirten auch nicht einen, während andere bis zur Hälfte durchbrachten. Eine Zusammenstellung, welche er dann von allen den zusammengebrachten Zahlen macht, ergiebt auf 1048 Operationen 195 Heilungen, also etwa 17½ %. *Sestier* hat aber dagegen eine Statistik aufgestellt, welche viel bessere Ergebnisse liefert, welche beweist, dass vielleicht ⅓ aller Operirten mit dem Leben davonkamen. Es gehört wenig dazu, um einzusehen, wie gering der Werth aller dieser Zusammenstellungen ist. Vorerst

wissen wir ja nicht, wie viele von den operirten Diphtheritischen ohne die Operation noch hätten genesen können, denn diese Möglichkeit ist ja, falls wir früh operiren, nicht ausgeschlossen.

Aber auch wenn wir von dieser nicht zu beantwortenden Frage absehen, so bleiben doch noch eine Reihe von Ursachen, welche für sich ganz unabhängig von der Operation die Prognose beeinflussen. Vor Allem ist hier zu berücksichtigen die Verschiedenartigkeit der einzelnen Epidemien. Die Diphtherie kann in einer Epidemie einen so bösartigen Verlauf nehmen, dass das Befallenwerden von der Krankheit so gut wie ein Todesurtheil ist, während ein andermal fast nur leichte Fälle, nur croupöse Affectionen beobachtet werden. So kann es kommen, dass *Gosselin, Deguise, Huguier* und Andere bei 95 Operationen auch nicht ein Kind genesen sahen, während Andere zu bestimmten Zeiten über die Hälfte durchbrachten, wie ich selbst einmal in etwa einem Jahre bei 12 Operationen 7 Kinder am Leben erhielt.

Freilich influiren auch noch andere Umstände sehr wesentlich. Von der allergrössten Bedeutung ist der Zeitpunkt, in welchem die Kinder operirt werden. Die frühe Operation rettet immer eine Anzahl Kinder mehr. Da kann nun allerdings eingewendet werden, dass ein Theil dieser Kinder auch noch ohne Operation hätte durchkommen können, ein Einwand, welcher für den einzelnen Fall absolut nicht zu widerlegen ist. Operirt also ein Chirurg früh, so wird er im Durchschnitt mehr Kinder am Leben erhalten als der, welcher den Kehlschnitt als ultimum refugium ansieht. Doch ist dies nicht der einzige Grund, weshalb der einzelne Operateur bessere Resultate erzielt als der andere. Sehen wir hier von der grösseren oder geringeren technischen Befähigung bei der Operation selbst ab, so liegt der Schwerpunkt offenbar in der Methode der Nachbehand-

lung, wenn bei gleichem Material der eine günstigere Resultate erzielt als der andere. Dass aber auch individuelle Differenzen des Operirten vorhanden sind, das ist unzweifelhaft. Ich brauche hier nur an ein absolut unleugbares Verhältniss zu erinnern, nämlich daran, dass die Prognose der Operation um so schlimmer wird, je jünger das Kind, so dass Kinder unter einem Jahre nur in seltenen Ausnahmefällen durch die Tracheotomie am Leben erhalten bleiben.

Eine sehr dankenswerthe Arbeit für die Würdigung der Tracheotomie hat Krönlein geliefert. Er berichtet nämlich über die Resultate, welche in Langenbeck's Klinik bei der Behandlung von 567 diphtheritischen Kindern erzielt wurden. Im Allgemeinen bestätigt sie das, was wir in den vorhergehenden Zeilen angeführt haben, zum Theil erweitert sie unsere Kenntniss, indem sie eine Anzahl von Fragen auf statistischem Wege beantwortet.

Die grösste Zahl der aufgenommenen Kinder befand sich im Alter von 3—4 Jahren, nahm dann allmählich ab, so dass nach dem 16. Jahr fast keine Diphtheriekranke zum Zweck der Tracheatomie mehr aufgenommen wurden. Die Prognose der Krankheit war am schlechtesten in den ersten 2 Lebensjahren. Es starben von diphtheritischen Kindern in diesem Alter 89,4 pCt. Am geringsten war die Letalität der Krankheit im 7.—8. Jahr (44,4 pCt.)

Bei 504 Kranken musste die Tracheotomie vorgenommen werden. Nach derselben starben 70,8 pCt. Selbst aus dem allerfrühesten Lebensalter (7. Monat) bis zum 2. Jahr wurde eine Anzahl von Kindern erhalten (11 unter 85)."

Ich schliesse hiermit die kritische Uebersicht über die *therapeutischen* Bestrebungen bei der Diphtherie und gehe noch kurz ein auf ihre Prophylaxis.

War schon bezw. der Therapie das Ergebniss ein wenig erfreuliches, so ist es noch schlimmer bestellt

mit dem, was man in der *Verhütung* der Diphtherie erreicht hat. Man sollte glauben, dass eine Krankheit, die in allen Ländern gegenwärtig ungezählte Opfer in den Hütten der Armen und in den Palästen den Reichen in tückischer Weise dahinrafft, mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln auszurotten versucht würde. Nun ist es gar keine Frage, dass die *Möglichkeit* dazu vorhanden ist. Auch die hartnäckigsten Zweifler an der Lehre *Bretonneau*'s von der Entstehung der Diphtherie einzig und allein durch Uebertragung von kranken Individuen bezw. von deren Krankheitsprodukten auf Gesunde, sind schliesslich, wenn sie mehr Erfahrungen sammelten und vorurtheilsfrei die Sache betrachteten, überzeugte Anhänger derselben geworden.

Um ein Beispiel für viele zu citiren, will ich bloss daran erinnern, dass *Gerhardt* im Jahre 1859 die Contagiosität für mindestens zweifelhaft hielt und erklärte, dass der Croup bezüglich seiner Verbreitungsweise streng an bestimmte Verhältnisse von Temperatur und Jahreszeit gebunden ist, dass ferner „die grössere Häufigkeit, ja Endemicität desselben in grösseren Städten, seine erwiesene Vorliebe für die unreinen und feuchten Wohnungen der Armen, besonders sofern eine grössere Anzahl von Kindern darin zusammengedrängt lebt", sowie der Umstand, dass (nach *Guersant*) „im Hôpital des enfants sich die Zahl der innerhalb zu Stande kommenden Crouperkrankungen mit der verminderten Zahl der Betten und der besseren Lüftung der Säle beträchtlich verringerte", „die Annahme einer *miasmatischen* Entstehung wahrscheinlich" und die *Contagiosität* unwahrscheinlich machen.

Gerhardt kannte auch 1859 schon *Bretonneau*'s Argumente für die Contagiosität des Croup und führte selbst (l. c. S. 9) ein Beispiel an, welches ich anderweitig nicht citirt gefunden habe: Ein anticontagionistischer Arzt „von den Ufern des Weener Sees bettete

sein eigenes Kind zu einem Croupkranken, und sah es erkranken und bald sterben — ein Opfer seines Versuches, dem er bald aus Gram in's Grab gefolgt sein soll." Indessen damals (1859) war *Gerhardt* der Meinung, (l. c. S. 10) dass viele und gewichtige Autoritäten die Contagiosität in Abrede stellen, „dass alltäglich vereinzelte Fälle beobachtet werden, von welchen Niemand weiss, woher sie eingeschleppt sein könnten, und die keine weiteren Erkrankungen trotz vielfacher Gelegenheit zur Uebertragung des Contagiums nach sich ziehen." Es sind das ganz dieselben Bedenken, welche auch gegenwärtig noch wieder bei der Entstehung der *Cholera* zu ernsten oder scherzhaften Bemerkungen hervorragenden Klinikern Veranlassung geben, wenn sie den Versuch für vergeblich erklären, herauszubekommen, woher wohl die Cholerakeime nach *Nietleben* gekommen sein mögen.

Jm Jahre 1883 dagegen, auf dem II. Congress für innere Medicin, ist *Gerhardt* zu der ganz bestimmten Anschauung gekommen, dass die Diphtherie eine contagiöse Krankheit sei. Er sagt daselbst (Verh. S. 128) „Die Diphtherie ist ansteckend und zwar wenn man unterscheiden will zwischen ansteckend und ansteckend, so ist sie zunächst überimpfbar. Das hat nicht allein das Thierexperiment, das haben zahlreiche Verluste, die der ärztliche Stand erlitten hat, bewiesen, von *Valleix* und *Blache* bis zu *O. Weber* und *Carl Heine,* und wir kennen von vielen dieser traurigen Fälle die Geschichte so genau, dass die Ansteckung wohl kaum bezweifelt werden kann. Das Ueberimpfbarsein beweist ja noch nicht, dass sie ansteckend ist im gewöhnlichen Sinne. Die Intermittens ist auch überimpfbar aber gewiss nicht ansteckend. Ich habe Blut von einem Intermittenskranken einem Gesunden subcutan injicirt und nach 14 Tagen Incubation begannen Frostanfälle von gleichem Rhythmus. Nun, die Diphtherie ist an-

steckend; der Ansteckungsstoff ist in den Membranen selbst enthalten."

Was lag nun näher als die consequente Durchführung von Maassnahmen, die in der Familie, in den Gemeinden, im Staat und im internationalen Verkehr die Weiterverbreitung der Diphtherie durch die Ansteckung gesunder Menschen durch kranke auf jede Weise verhüten? Aber was sehen wir in Wirklichkeit geschehen?

Selbst die Anfänge einer zweckmässigen Prophylaxis *staatlicherseits*, wie sie von *Bretonneau* für die *Diphtherie* erstrebt und von *R. Koch* gegenwärtig für die *Cholera* durchgeführt wird, fehlen noch im neu projectirten Seuchengesetz des deutschen Reiches; und was in Krankenhäusern und in der Familie geschieht, um die Uebertragung der Diphtherie von einem Individuum auf das andere und die Entstehung von Infectionsmöglichkeiten durch inficirte Kleider, Wäschegegenstände, Betten, Utensilien und Möbel jeder Art zu vermeiden, das lässt nur zu oft jedes Verständniss für die Bedingungen des Zustandekommens der Ansteckung vermissen. Hatten wir doch jüngst noch Gelegenheit, einen Kliniker in angesehener Versammlung von Medicinern davon reden zu hören, dass es in seinem Krankenhause so reinlich zugeht, dass eine diphtherische Infection daselbst unmöglich ist! Von einem ernsthaften Bestreben, einen allgemeinen Infectionsschutz gegenüber der Diphtherie zu erreichen, kann da bis jetzt noch nicht die Rede sein.

Der Infectionsschutz aber für den *einzelnen* Menschen, wie er gegenwärtig empfohlen wird, lässt sich in die Worte zusammenfassen, die im 17. Jahrhundert *Carnevale* seiner Beschreibung der damals in Italien herrschenden Diphtherieepidemie voranstellte:

„Cede cito, longinquus abi, serusque reverte."

Solange, wie noch mit Erfolg Discussionen ins grosse

Publikum getragen werden, die immer wieder die Specificität der Krankheitsursachen in Frage stellen, wird das wohl auch nicht anders werden, und wenn *Bretonneau* wieder auflebend *v. Pettenkofer* und *Hüppe* gelegentlich der gegenwärtig discutirten Abwehrmaassregeln gegenüber der Cholera an der Arbeit sähe, dann würde er schwerlich das geringe Verständniss für das, was Noth thut, als ein Zeichen bloss seiner Zeit erklären.

Es kann keine Frage sein, dass Krankheiten wie die Syphilis, die Diphtherie, die Cholera *vermeidbare* Infectionen sind, und man mag noch so sehr darüber spötteln, dass der Verkehr sich nicht *„pilzdicht"* gestalten lässt, — für denjenigen, der in zielbewusster experimenteller Arbeit erfahren ist, kann gar kein Zweifel darüber bestehen, dass wir in früherer oder späterer Zeit diese Krankheiten für das Menschengeschlecht ebenso ungefährlich machen werden, wie das für die *Pocken* schon jetzt geschehen ist.

Allerdings werden wir zur Beurtheilung darüber, welche Mittel hierfür zu wählen sind, uns nicht auf die Statistik verlassen dürfen, weder wenn wir diese Mittel auffinden, noch wenn wir sie auf ihre Leistungsfähigkeit prüfen wollen.

V.

Die wissenschaftlichen Voraussetzungen der Blutserumtherapie.

Es stände schlimm um die medicinische Kunst, wenn sie auf immer in der *therapeutischen Statistik* das einzige Mittel besitzen sollte, um zu neuen Heilmitteln zu gelangen.

Wir wollen jetzt Anderes und Besseres, wir wollen in noch höherem Grade, als wie *Bretonneau* schon es sich zum Ziele setzte, *specifische* Mittel anwenden, die im *Experiment* constant und ausnahmslos unter gegebenen Bedingungen den diphtherischen Krankheitsprocess in eigenartiger Weise beeinflussen. Unsere specifischen Mittel müssen freilich *jeder* Kritik und so auch derjenigen, welche auf die Zählungsmethode begründet ist, Stand halten, wenn sie das leisten, was wir von ihnen erwarten; aber die therapeutische Statistik hat weder bei dem Auffinden dieser Mittel mitgewirkt, noch ist sie entscheidend für die Zuversicht, mit welcher wir darauf rechnen, dass sie uns in der Heilung und Verhütung der Diphtherie weiter bringen werden.

Eine Geschichte über die Auffindung der specifischen Heilkörper für die Diphtherie zu schreiben, wird die Aufgabe späterer Zeiten sein.

Ich möchte aber meine historisch-kritischen Untersuchungen über die Wandlungen, welche im Laufe der

Jahrhunderte die ärztlichen Anschauungen in Bezug auf die Diphtherie erfahren haben, doch nicht weiterführen, ohne wenigstens den Ideengang anzudeuten, der nach vielen Irrwegen mich schliesslich zur Entdeckung specifischer Heilkörper führte. Man wird auch hier die Verbindungsfäden wahrnehmen, welche die uns beschäftigenden Probleme mit denen früherer Zeiten auf's engste verknüpfen.

Naturforschenden Aerzten war von jeher bei ihrer Beobachtung des Verlaufes von Krankheiten die spontane Heilbarkeit derselben eines der schwierigsten Probleme.

Am meisten musste dieses Problem bei kritisch endigenden Krankheiten sich dem medicinischen Denken aufdrängen.

Eine Krankheit beispielsweise wie die Pneumonie, wenn sie den kräftigen gesunden Menschen befällt, von Tag zu Tag immer bedrohlicheren Umfang annimmt, immer mehr die normaler Weise ablaufenden Lebensfunctionen revolutionirt, sieht man von einem bestimmten Tage, ja von einer bestimmten Stunde an rückläufig werden; zu einer Zeit, wo die Perturbationen am heftigsten geworden sind und der Lebensfaden abzureissen scheint, nimmt Alles eine andere Wendung. Die heisse trockene Haut wird feucht, bedeckt sich mit Schweiss, die stürmische und mühsame Athmung wird ruhiger, die Delirien hören auf, es tritt Schlaf ein, und nach dem Erwachen sehen wir statt eines lebensgefährlich kranken einen genesenden Menschen vor uns; schwach zwar noch und wie von einem schweren Kampfe erschöpft, aber in nichts mehr erinnernd an den stürmisch aufgeregten und die beobachtende Umgebung aufregenden Zustand von vorher.

Es ist, wie wir sagen, die Krisis eingetreten.

Was ist es da, was diese wunderbare Wendung herbeigeführt hat?

Gewohnt, überall, wo wir eine Wirkung sehen, auch eine Ursache vorauszusetzen, stehen wir hier vor einer ähnlichen Frage, wie wenn wir in einem stürmischen Gebirgsbach die herunter rollenden Wässer mit einem Male stillstehen und schliesslich sogar wieder zurückfliessen sehen würden.

Unser Causalitätsbedürfniss zwingt uns, nach der Kraft zu forschen, die diesen Stillstand und die rückläufige Bewegung bewirkt hat, und so sehen wir in der That, wie die Aerzte von *Hippokrates* an in der Krisenlehre die Kräfte, welche in den fortschreitenden Krankheitsprocess eingreifen, zum Gegenstand ihrer tiefsinnigsten Studien gemacht haben.

Ist nun im Laufe der Jahrtausende, während welcher die scharfsinnigsten Köpfe mit dem hier vorliegenden Problem sich beschäftigt haben, dasselbe gelöst oder auch nur der Lösung näher gebracht worden?

Ich will gleich hier meine Meinung dahin abgeben, dass das nicht der Fall ist.

Zwar sind eine grosse Menge von Begleiterscheinungen, die in näherer oder entfernterer Beziehung zur Beendigung ursprünglich progredienter Krankheitsprocesse stehen, auf's sorgfältigste analysirt worden; aber das Grundproblem, welches auf den vorurtheilsfreien Beobachter einen ähnlich verwunderlichen Eindruck macht, wie *Münchhausen*'s Erzählung, dass er sich am eigenen Schopfe aus dem Sumpfe gezogen, dieses Grundproblem ist nach wie vor das gleiche Räthsel für uns geblieben.

Wir sind jetzt in der Erkenntniss einiger Bedingungen für das Zustandekommen vieler Krankheitsprocesse mit exquisit progressivem Charakter weitergekommen, als unsere Altvorderen. Es ist der unanfechtbare Beweis geliefert worden, dass dieselben ausgelöst werden durch von aussen stammende materielle Ursachen; und durch *R. Koch*'s bahnbrechende Untersuchungen haben wir für

diejenigen Krankheiten, welche jetzt einer Infection zugeschrieben werden, diese materiellen Ursachen auf belebte Mikroorganismen zurückzuführen gelernt.

Jenes Grundproblem, welches uns Aerzte beschäftigt, ist dadurch zunächst aber noch räthselhafter geworden.

Wenn eine Krankheit durch lebende Mikroorganismen erzeugt und unterhalten wird, sei es direkt durch die parasitische Existenz derselben im Wirthsorganismus, sei es indirekt durch chemische Gifte, die von den Mikroorganismen erzeugt werden, wie sollen wir uns dann vorstellen, dass dem Leben der Parasiten, ihrer Vermehrung und der Giftproduction ein Ende gesetzt wird, ohne dass ein neues Kraftmoment eingreift? Der *progressive* Charakter der Infectionskrankheiten ist durch die Lehre von den belebten Krankheitsursachen in durchaus befriedigender Weise verständlich geworden; und ohne Weiteres verstehen wir es, wenn die Tendenz der Parasiten zur ungemessenen Vermehrung und Ausbreitung das Verderben und den Tod des Wirthsorganismus zur Folge hat.

Wie aber ist es zu begreifen, dass dieser tödtliche Ausgang zuweilen ausbleibt; wie sollen wir die *Heilung* von einer schweren Infection erklären?

Wenn im einzelnen Fall der behandelnde Arzt zu einer schweren Infection hinzugezogen wird und ein Medicament dem kranken Organismus einverleibt, dann können wir sagen, dass mit dem Medicament eine neue den Krankheitsprocess alterirende Kraft zur Wirkung gelangt.

Wie aber, wenn ohne jeden äusseren Eingriff die Heilung eintritt?

Die alten Aerzte wussten sich nicht anders zu helfen, als dass sie eine besondere Kraft im Innern des erkrankten Individuums annahmen; sie personificirten dieselbe gewissermaassen und waren nur darüber uneinig, ob sie solche eclatante Umstimmung eines Krankheits-

processes, wie wir sie bei der Pneumonie beobachten, der allgemeinen Lebenskraft oder einer besonderen Naturheilkraft zuschreiben sollten. Unter allen Umständen war es für sie kein Zweifel, dass etwas Metaphysisches hinter den Heilungsvorgängen stehe; auch da, wo offenbare Beeinflussung durch Medicamente zu constatiren war, fassten sie die medicamentöse Wirkung immer nur so auf, dass durch dieselbe die Thätigkeit der Naturheilkraft in andere Bahnen gelenkt wurde; immer aber war es diese geheimnissvolle *vitale* Kraft, welcher bei günstigem Ausgang die Genesung zu danken war. In unserer Zeit ist die Lebenskraft und die Naturheilkraft in Misscredit gekommen. Wir bemühen uns auf's sorgfältigste bei unseren naturwissenschaftlichen Erklärungsversuchen, derartige metaphysische Kräfte auszuscheiden, und an Stelle derselben physische und mechanische zu setzen, die nicht willkürlich und capriciös in das Geschehen der Dinge eingreifen, sondern den allgemeinen Naturgesetzen folgen.

Und so sind wir auch hier nicht auf dem Standpunkt stehen geblieben, dass wir die Heilung von parasitären Krankheiten einer nicht weiter zu untersuchenden Naturheilkraft zurechnen, sondern wir bemühen uns, in der scheinbaren Willkürlichkeit und Regellosigkeit ein Gesetz zu entdecken, dem Alles sich fügt.

Aus diesem Bestreben sind die Untersuchungen hervorgegangen, welche nach *Pasteur*'s Vorgang dazu geführt haben, in einer solchen Weise gesunde Individuen vorzubehandeln, dass sie durch sonst tödtliche Infectionen nicht mehr gefährdet werden.

Aus dem gleichen Bestreben sind die Untersuchungen entstanden, welche darauf gerichtet waren, den Mechanismus aufzudecken, dessen der lebende Organismus sich bedient, wenn er einer schon bestehenden Krankheit Herr wird.

Zu dem Zweck wurden lebende und leblose Theile gesunder, kranker und geheilter Individuen daraufhin geprüft, ob etwa ganz regelmässige Unterschiede in ihren Eigenschaften den verschiedenen Zuständen, die zwischen Gesundheit, Krankheit und Heilung liegen, entsprechen.

Es ist nun in der That, zunächst allerdings nur für einzelne Infectionen, ein solches Verhalten festgestellt worden, indem nämlich in den zellenfreien Körperflüssigkeiten ganz specifische Differenzen nachgewiesen wurden, je nachdem die Untersuchung eines und desselben Individuums *vor, während* und *nach* der Infection stattfand.

Die specifischen Differenzen, welche im Verhalten der Körperflüssigkeiten eines Individuums in gesundem, krankem und geheiltem Zustande zu constatiren sind, bestehen in Folgendem:

1. Die Körperflüssigkeiten des gesunden Individuums, wenn sie auf Individuen gleicher oder ähnlicher Art übertragen werden, sind an sich nicht im Stande, krankmachende Wirkungen hervorzurufen.

2. Die Körperflüssigkeiten des kranken Individuums sind befähigt, die gleiche Krankheit auch auf andere Individuen zu übertragen, auch wenn die Anwesenheit lebender Krankheitserreger mit aller Sicherheit ausgeschlossen wird.

3. Die Körperflüssigkeiten, insbesondere das Blut, des geheilten Individuums besitzen die Fähigkeit, andere gesunde Individuen so zu beeinflussen, dass sie auf die Infection nicht mehr mit Kranksein reagiren, dass sie dadurch also, wie wir sagen, „immun“ werden. Ebendasselbe Blut, nachdem es von allen körperlichen Elementen befreit ist, besitzt auch die Fähigkeit, Individuen nach der Infection mit den in Frage kommenden Infectionsstoffen zu heilen.

Es sind dies die *Endresultate* der Blutuntersuchungen, wie sie zuerst für die Diphtherie und dann für den Tetanus ausgeführt wurden. Man darf aber im einzelnen Fall nicht darauf rechnen, so ohne Weiteres den Nachweis jener im Princip ganz ausnahmslos bestehenden Beziehungen führen zu können.

Im einzelnen Fall kann das Blut eines ganz gesunden Individuums durch Uebertragung auf ein anderes Krankheit und Tod desselben herbeiführen. Wir wissen, dass mit dem Blut aus der Luft und von unreinen Instrumenten krankheitserregende Agentien zur Wirkung gelangen können, dass die Bluttransfundirung als solche bei unzweckmässiger Ausführung Gefahren mit sich bringt; vor Allem aber ist es wichtig zu wissen, dass in das Blut eines ganz gesunden Individuums heterogene Stoffe von aussen hineingelangen können, welche zwar für dieses unschädlich sind, für andere Individuen aber krankheitserzeugend wirken können. All das hat aber mit unserem ersten Satz nichts Wesentliches zu thun, welcher nur den *specifischen* Unterschied im Verhalten des Blutes *vor* und *nach* der Infection zum Ausdruck bringen soll.

Noch viel mehr Schwierigkeiten kann die Bestätigung des zweiten Satzes machen.

Wenn wir erwägen, dass die Ursache einer krankmachenden Wirkung des von allen körperlichen Elementen befreiten Blutes nur in einem gelösten, also zweifellos chemisch wirksamen Agens, welches einer Reproduction nicht fähig ist, gesucht werden kann, dann ist es auf den ersten Blick gar nicht einmal so leicht, den Gedanken zu fassen, dass man mit Blutserum überhaupt die gleiche Krankheit auf ein anderes Individuum zu übertragen vermag. Chemisch wirksame Stoffe kann man quantitativ begrenzen und berechnen; bezeichnen wir nun beispielsweise diejenige Menge des diphtherieerzeugenden Giftes, welche ein Meerschwein

zu tödten im Stande ist, mit der Zahl 1, dann werden wir mit einem Bruchtheil der gesammten Blutmenge dieses Meerschweins offenbar auch nur einen Bruchtheil der den Tod herbeiführenden Giftmenge auf ein anderes übertragen können. Im günstigsten Fall wird durch eine solche Blutübertragung höchstens eine leichte Localerkrankung erzeugt werden, aber nicht eine tödtliche Vergiftung.

Wenn wir nun doch tödtliche Diphtherievergiftungen mit dem Blutserum diphtherieverendeter Thiere zu Wege bringen können, dann kann das erst durch Ausnützung ganz besonderer Verhältnisse geschehen, welche durch weitere Studien aufgedeckt sind.

Wir wissen, dass, auf das Körpergewicht eines Thieres berechnet, die tödtliche Minimaldosis an Diphtheriegift für verschiedene Thierarten verschieden ist.

Für Ratten z. B. ist sie viel grösser als für Meerschweinchen, und so kann es verständlich werden, dass man mit dem Blut einer diphtherievergifteten Ratte leichter bei Meerschweinen Diphtherie hervorzurufen vermag, als mit der gleichen Menge Blut von einem diphtheriekranken Meerschwein.

Ebenso ist die tödtliche Minimaldosis für ein Meerschwein, das schon Diphtherieerkrankungen durchgemacht hat und dadurch immun wurde, grösser als 1. Daher kann man auch mit dem Blut solcher immuner Meerschweine, wenn sie durch eine intensivere Infection doch noch diphtheriekrank gemacht sind, zuweilen andere gesunde Meerschweine an Diphtherie sterben lassen. Man kann aus alledem erkennen, dass der Satz „mit bacterienfreiem Blutserum eines an einer Infectionskrankheit leidenden Individuums kann anderen Individuen die gleiche Krankheit übertragen werden“ nicht unrichtig zu sein braucht, wenn im einzelnen Fall es nicht gelingt, die Richtigkeit durch's Experiment zu erweisen.

Vollends mühsam und auf fast unüberwindlich scheinende Schwierigkeiten stossend, erwies sich Anfangs die Beweisführung für die beiden, in dem dritten Satz ausgesprochenen Principien, welche besagen, dass die Körperflüssigkeiten, in specie das Blutserum geheilter Individuen, andere Individuen gegen die gleiche Krankheit zu schützen und von derselben zu heilen vermag. Erst die Erkenntniss, dass die Production von Heilkörpern um so grösser ist, je intensiver der Krankheitsprocess war und weiterhin das Auffinden des merkwürdigen Verhaltens, dass durch öfteres Ueberstehen der gleichen Krankheit eine Anhäufung der Heilkörper zu Stande kommt, schaffte überhaupt die Möglichkeit, die Heilkörper durch's Experiment nachzuweisen, und wenn Jemand der Meinung sein sollte, dass zum Nachweis der specifischen Heilwirkung bei einer Infectionskrankheit das Blut eines jeden Individuums, welches schon einmal diese Krankheit überstanden hat, genüge, dann würde er in der Mehrzahl der Fälle sich täuschen.

Virtuell und qualitativ ist in der That bei jedem Individuum nach dem Ueberstehen einer Infectionskrankheit der specifische Heilkörper im Blute desselben vorhanden, ob er aber in solcher Menge darin enthalten ist, dass man mit grösseren oder kleineren Quantitäten solchen Blutes bei anderen Individuen die gleiche Krankheit heilen kann, das ist eine Frage, die mit jener Thatsache im Princip nichts zu thun hat.

Wenn ich nun nach diesen Ausführungen die Untersuchung der oben aufgestellten Frage von Neuem aufnehme: „Was ist es, was in den Krankheitsprocess der Diphtherie, der Pneumonie und anderer Infectionskrankheiten eingriff, wenn derselbe zum Stillstand und zur Heilung gebracht wird?“ dann werden wir jetzt geneigt sein, für den Versuch der Beantwortung die Heilkörper chemischer Art im Blut zu berücksichtigen, die ja auch bei der *Pneumonie,* wie die Brüder *Klemperer* gezeigt

haben, mit dem Eintritt der Genesung im Blut nachweisbar sind; und dass diese Heilkörper in Wirklichkeit eine wesentliche Beziehung zur Spontanheilung haben, dass sie unter den Momenten, die dieselbe herbeiführen, ein integrirendes darstellen, darüber dürfte gegenwärtig wohl kaum noch irgendwo ein Zweifel sein, nachdem auch bei von der Cholera geheilten Menschen ihr Vorhandensein von allen Seiten bestätigt ist.

Da müssen wir aber sofort weiter fragen, wo kommen diese Heilkörper her, in welchem Moment der beginnenden und fortschreitenden Krankheit stellen sie sich ein, und was ist es, was den lebenden Organismus veranlasst, diese Heilkörper das eine Mal in solcher Menge zu produciren, dass die Krankheit überwunden wird, das andere Mal nicht?

Da stehen wir genau wieder auf demselben Fleck, wie unsere Vorfahren, und mir scheint, dass auch bei der Fortführung unserer Studien bis zur äussersten Grenze des menschlichen Könnens immer noch die Frage nach dem primum movens übrig bleiben, dass immer noch ein mechanisch unerklärbarer Rest speculativen Köpfen zu schaffen machen wird.

In meiner Eigenschaft als Mediciner habe ich nicht geglaubt, der Neigung zu weiteren theoretischen Untersuchungen gar zu sehr nachgeben zu sollen. Vielmehr habe ich mich begnügt, den Mechanismus, dessen der lebende Organismus sich bedient, wenn er der Krankheit Herr wird, soweit zu verfolgen, dass die Bedingungen, unter welchen die Production der specifischen Heilkörper erfolgt, *experimentell* wiederholt werden konnten.

Vor Allem aber habe ich dann versucht, die experimentellen Arbeiten bei Versuchsthieren so zu gestalten, dass die Ausbeute an Heilkörpern eine so grosse wird, um mit derselben auch für den *Menschen* die Blutserumtherapie brauchbar zu machen.

Das ist jetzt, wie ich glaube, für zwei Krankheiten der Fall, für den Tetanus und für die Diphtherie.

Ich werde in dem experimentellen Theil, welcher dieser meiner geschichtlichen Darstellung folgen wird, über gelungene Immunisirung von 40 Schafen berichten, die ein Serum liefern, welches nachgewiesenermaassen für den Menschen ebenso unschädlich ist, wie das Tetanusheilserum, und dort Gelegenheit nehmen, über den gegenwärtigen Stand der Diphtherieheilungsfrage mich auszusprechen. In diesem geschichtlichen Ueberblick bleibt mir aber noch übrig, der Methoden, mit Hülfe deren zum Zweck der Gewinnung von Diphtherieheilserum Thiere gegenüber der Diphtherie immunisirt werden können, zu gedenken.

VI.

Aufzählung und Classificirung der bisher bekannt gegebenen Methoden der Diphtherie-Immunisirung.

Die künstliche Immunisirung gegenüber der Diphtherie wurde im Hygienischen Institut des Geh. Raths *R. Koch* im Jahre 1890 von Prof. *C. Fraenkel* und von mir in Angriff genommen und ist von mir dort auch zu Ende geführt worden, während *C. Fraenkel* seine Arbeit in *Königsberg* beendigte. Wir gingen von ganz verschiedenen Gesichtspunkten aus. Während *C. Fraenkel* gleich von vornherein sein Augenmerk auf die Immunisirung mit Hülfe von Diphtherieculturen und den Stoffwechselproducten der Diphtheriebacillen richtete, ergab sich mir diese Art der Immunisirung erst als Resultat von Versuchen, die ursprünglich auf die *Heilung* der Diphtherie mit *Chemikalien* gerichtet waren. In meiner ersten Diphtheriearbeit sagte ich darüber Folgendes (Deutsche med. Wochenschrift 1890 No. 50): „Eine bis jetzt wohl noch nicht benutzte Immunisirungsmethode . . . *besteht darin, dass man die Thiere zuerst inficirt und dann die deletäre Wirkung der Infection durch therapeutische Behandlung aufhebt.* Es erinnert diese Methode einigermaassen an das Zustandekommen der Immunität nach dem Ueberstehen mancher Infectionskrankheiten des Menschen.

Die in einer später mitzutheilenden, gemeinschaftlich mit Herrn Hofarzt Dr. *Boer* ausgeführten Arbeit erzielten Versuchsresultate bei ca. 30 Mitteln beweisen, dass es nicht leicht ist, diphtherieinficirte Thiere zu heilen. Sehr vorzügliche Desinficientien, wie das Silbernitrat und das Quecksilber in seinen verschiedenen Verbindungen, das Goldkaliumcyanid u. s. w. lassen da vollkommen im Stich. Aber es giebt einige wenige Desinfectionsmittel, welche Meerschweinchen, die nach subcutan erfolgter Infection alsbald in Behandlung genommen werden, zu heilen vermögen. So besitzt Dr. *Boer* vereinzelte Meerschweinchen, die durch *Goldnatriumchlorid,* durch Naphtylamin, durch Trichloressigsäure, Carbolsäure geheilt sind.

Obenan in der Leistungsfähigkeit steht aber das Jodtrichlorid. Von acht Meerschweinchen, die ich mit 0,3 ccm Cultur subcutan inficirte, starben zwei nicht behandelte Thiere nach 24 Stunden. Vier Thiere, welchen sofort nach der Infection 2 ccm einer Jodtrichloridlösung (zwei kleinere erhielten 1%ige, zwei grössere 2%ige Lösung) an die Stelle der Infection subcutan eingespritzt wurden, blieben sämmtlich am Leben; bei zwei Thieren wurde die Behandlung erst nach sechs Stunden begonnen; eins derselben starb nach vier Tagen, das andere blieb am Leben; bei allen Thieren wurde an den drei nächstfolgenden Tagen eine neue Jodtrichlorideinspritzung gemacht. Ueber sechs Stunden hinaus nach der Infection habe ich bei Meerschweinchen einigermaassen sichere Resultate nicht mehr bekommen, auch dann nicht, wenn die Thiere so schwach geimpft wurden, dass dabei normale Thiere erst nach vier Tagen starben.

Die überlebenden Meerschweinchen sind lange Zeit krank; ihre Heilung wird eingeleitet durch eine demarkirende Entzündung an der Injectionsstelle; später bildet sich ein trockener Schorf, der immer weniger festsitzend

wird, bis man ihn schliesslich abheben kann; *unter diesem Schorf sind noch nach drei Wochen lebende und virulente Diphtheriebacillen nachweisbar gewesen.*

Inficirt man nun solche Thiere, bei denen zwar das Allgemeinbefinden schon ganz gut geworden ist, bei denen aber noch eine offene Geschwürsfläche besteht, so zeigen sie eine erheblich grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Infection als normale; jedoch erst nach vollkommener Verheilung und Narbenbildung habe ich mehrere jodtrichloridgeheilte Thiere, und hat Dr. *Boer* ein mit Goldnatriumchlorid geheiltes soweit immun gefunden, dass diese Meerschweinchen vollvirulente Diphtherieimpfung vertrugen, an der die Controllthiere in 36 Stunden starben.

Ich will noch beiläufig erwähnen, dass man mit dem Jodtrichlorid bessere Heilerfolge bei Kaninchen erzielen kann. Diese Thiere können geheilt werden, ohne dass sie einen Aetzschorf bekommen, und es gelingt noch nach 24 Stunden eine erfolgreiche Behandlung, wenn die Infection etwa so stark war, dass Controllkaninchen in vier Tagen starben. Ueber die etwa eintretende Immunität der geheilten Kaninchen bin ich bis jetzt noch nicht in der Lage, etwas aussagen zu können.

Ich benutze diese Gelegenheit, um dem Irrthum vorzubeugen, als ob wir in dem Jodtrichlorid, welches bei Thieren so respectable therapeutische Wirkungen hervorzurufen im Stande ist, nun auch ein Diphtherieheilmittel für den Menschen besässen. Abgesehen von der starken Aetzwirkung dieses Mittels, und abgesehen davon, dass ich über die Heilungsmöglichkeit solcher Thiere, die von dem Larynx oder der Trachea aus inficirt worden sind, nur wenig Erfahrungen habe, bin ich durch besondere, vorsichtig an diphtheriekranken Kindern angestellte Versuche zur forcirteren Anwendung des Jodtrichlorids nicht sehr ermuthigt worden, und ich betone, dass ich

für den Menschen kein Diphtherieheilmittel habe, sondern erst danach suche."

Die im Vorstehenden geschilderten Erfahrungen sind für mich der Ausgangspunkt geworden für die Aufsuchung einer Methode, durch deren Anwendung schnell und sicher hohe Diphtherie-Immunitätsgrade erreicht werden können. Meine diesbezüglichen Versuche sind bis in die jüngste Zeit fortgesetzt worden; sie haben schon jetzt ein Resultat ergeben, welches die kühnsten, ursprünglich gehegten Erwartungen weit übertrifft, ohne dass ich deswegen glaube, an der Grenze der Verbesserungsfähigkeit meiner jetzt bevorzugten *„combinirten Immunisirungsmethode"* angekommen zu sein. Worauf es mir *hier* ankommt, ist jedoch nicht sowohl die Beschreibung des am meisten zweckmässigen Immunisirungsverfahrens, als vielmehr die Aufzählung der einzelnen bis jetzt bekannt gegebenen Methoden.

Die ersten Mittheilungen über gelungene Diphtherie-Immunisirung bei Thieren sind, nach vorhergehender Besprechung und Verständigung zwischen Professor *C. Fraenkel* und *mir,* zwar an verschiedenen Stellen, jedoch zu gleicher Zeit erfolgt.

Die diesbezügliche Mittheilung von *C. Fraenkel* ist aus dem Laboratorium desselben in Königsberg in der Berliner klinischen Wochenschrift No. 49 vom 3. December 1890 publicirt unter der Ueberschrift „Immunisirungsversuche bei Diphtherie".

Meine eigene erste Mittheilung findet sich in der Arbeit „Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität von Thieren" von *Behring* und *Kitasato,* publicirt in No. 49 der deutschen medicinischen Wochenschrift vom 4. December 1890.

Die zeitliche Differenz der Publication wurde durch den Umstand bedingt, dass die deutsche medicinische Wochenschrift am Donnerstag jeder Woche, die Berliner klinische nominell am Montag, de facto aber am

Sonnabend ausgegeben wird; das ist einigermaassen dadurch auszugleichen gesucht worden, dass ausnahmsweise zwischen die No. 49 und No. 51 der Berl. klin. Wochenschrift eine Zwischennummer eingeschoben wurde; diese (No. 50) wurde am Mittwoch, also sogar schon einen Tag früher, ausgegeben als die No. 49 der Deutsch. medicin. Wochenschrift, und so lässt sich denn die Thatsache nicht aus der Welt schaffen, dass *C. Fraenkel*'s Publication eine Priorität von *einem* Tage besitzt. In Wirklichkeit hat uns, den *Autoren,* ein Prioritätsstreit so fern gelegen, dass wir monatelang vor der Publication uns gegenseitig über unsere Arbeiten orientirten, wie ich denn auch in der Lage war, in meiner eigenen Diphtheriearbeit schon die *Fraenkel*'sche Immunisirungsmethode als eine „sehr zuverlässige", auf Grund *eigener* Versuche, zu bezeichnen. Andererseits sind auch die von mir angegebenen vier Diphtherie-Immunisirungsmethoden in *C. Fraenkel*'s Laboratorium in *Königsberg* nachgeprüft worden; die Publication der Resultate dieser Nachprüfung erfolgte freilich erst zu einer Zeit (durch *Zimmer*), als durch die Mittheilung wesentlich erweiterter Erfahrungen „Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei Diphtherie" (von *Wernicke* und *mir,* Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten 1892 Bd. XI.) die *actuelle* Bedeutung meiner ersten Veröffentlichungen sehr verringert war.

Zur Klarlegung des Antheils, welchen verschiedene Autoren an der Diphtherie-Immunisirung haben, bedarf es noch einiger weiterer Bemerkungen. Aus dem Umstande, dass meine erste diesbezügliche Mittheilung in einer gemeinschaftlich mit *Kitasato* veröffentlichten Arbeit enthalten war, haben weniger aufmerksame Leser deducirt, dass auch *Kitasato* an den Untersuchungen über die Diphtherie-Immunisirung betheiligt gewesen sei. Das ist nicht der Fall. In unserer gemeinschaftlichen Arbeit ist expressis verbis darauf aufmerksam

gemacht worden, dass die Diphtherieuntersuchungen von mir allein ausgeführt worden sind, und dass unsere gemeinschaftlichen Experimente nur die Anwendung meiner bei der Diphtherie gesammelten Erfahrungen auf den *Tetanus der Kaninchen* betreffen. *Die Immunisirung gegenüber dem Tetanus der Kaninchen ist von mir und Kitasato gemeinschaftlich, die Immunisirung gegenüber der Diphtherie aber von mir allein gefunden worden, und zwar vor dem Beginn der Tetanus-Immunisirungsversuche.*

Bisher war nur von der gelungenen Diphtherie-Immunisirung *im Allgemeinen* die Rede ohne Rücksicht auf die Auffindung der *einzelnen* Immunisirungsmethoden.

Es sind das folgende:

1. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Diphtheriebouilloncultur, welche durch Einwirkung höherer Temperatur sterilisirt ist.

2. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit jodtrichloridbehandelten Diphtheriebouillonculturen.

3. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Körpersäften diphtheriekranker und diphtherieverendeter Thiere.

4. Die Heilung diphtherieinficirter Meerschweinchen durch Localbehandlung mittelst verschiedener chemischer Agentien.

5. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen und Kaninchen mit Wasserstoffsuperoxyd.

6. die Vorbehandlung von Meerschweinchen mittelst einer combinirten Methode zum Zweck der Erreichung hoher Immunitätsgrade, bei welcher zuerst die Behandlung mit *abgeschwächten* Culturen und hinterher mit allmählich gesteigerten virulenten Culturen, bezw. mit nicht abgeschwächtem Diphtheriegift vorgenommen wird.

7. Die Vorbehandlung von *Kaninchen* durch subcutane Impfung mit einem erhitzten diphtheriegifthaltigen Kalkniederschlag.

8. Die Vorbehandlung von *Hunden* mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonculturen.

9. Die Fütterung von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden mit Diphtheriegift.

Von diesen Methoden ist die erste auf *C. Fraenkel,* die vier folgenden sind auf mich zurückzuführen.

Bei der sub 4. genannten Methode hat Sanitätsrath *Boer* mitgewirkt; bei der sub 5. zum Theil (soweit es sich um Kaninchen handelte) Stabsarzt *Lübbert* (jetzt in Dresden).

Die sub 6., 7. und 9. genannten Methoden sind in gemeinschaftlich von Stabsarzt *Wernicke* und mir ausgeführten Arbeiten gefunden worden; die sub 8. von *Wernicke* allein, und unabhängig von ihm auch von Dr. *Aronson.*

Die diesbezüglichen Mittheilungen sind erfolgt für die Methoden sub 2. bis 5. in meiner Arbeit „Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren" Deutsche med. Wochenschrift 1890 No. 50; für die Methode sub 6. in einem auf dem VII. internationalen Congress in London vorgelesenen Vortrag „Ueber Desinfection am lebenden Organismus" (im August 1891), für die Methode sub 7. und zum Theil der sub 9. in der Arbeit: „Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtherie" von *Behring* und *Wernicke* (im Februar 1892; in dieser Arbeit ist auch die Anwendung der Methode sub 7. auf *Schafe* mitgetheilt worden); die Methode sub 8. hat *Wernicke* am 19. December 1892 im Verein für öffentliche Gesundheitspflege beschrieben und dabei ausserdem auch die Verfütterung eines diphtherieverendeten Schafes an *Hunde* erwähnt; *Aronson* brachte in der Sitzung vom 21. December 1892 der medicinischen Gesellschaft, also 2 Tage später als *Wernicke,* seine Mittheilung.

Es ist dann noch zu Beginn des Jahres 1892 eine Diphtherie-Immunisirungsmethode von *Brieger, Kitasato* und *Wassermann* angegeben worden, welche mit Hülfe von Thymusdrüsenextract den Immunisirungsvorgang erleichtern sollte, indem Diphtheriebouillonculturen, welche mit solchem Extract behandelt waren, zur Vorbehandlung von *Meerschweinchen* benutzt wurden. Indessen diese Behandlungsweise kann auf den Namen einer selbstständigen Methode nicht Anspruch machen, da die Culturen von jenen Autoren, ebenso wie von *C. Fraenkel*, erhitzt wurden; immerhin würde das Verfahren derselben noch in dem Falle als besondere Methode aufgeführt werden können, wenn die Voraussetzung und Behauptung stichhaltig wäre, dass das Thymusdrüsenextract vermöge einer antitoxischen Wirkung das Diphtheriegift zu verändern im Stande sei. Diese Voraussetzung hat sich aber als irrig erwiesen.

Untersuchen wir nunmehr, inwieweit durch die oben aufgezählten Immunisirungsmethoden nicht bloss für die *Diphtherie*, sondern für die Immunisirung gegenüber den Infektionskrankheiten überhaupt etwas Neues hinzugekommen ist, dann finden wir, dass zwar jede derselben ihre Besonderheiten hat, dass aber mit Ausnahme der Wasserstoffsuperoxydmethode bei allen das immunisirende Princip sich an die in Frankreich von *Pasteur* bei der Hühnercholera und beim Milzbrand entdeckte, und dann von seinen Schülern und Nachfolgern beim Rauschbrand, bei der Pyocyaneus-Erkrankung und anderen Krankheiten weiter ausgebildete Vaccinationsmethode anschliesst, während andererseits bekanntlich die *Pasteur*'sche Methode auf *Jenner*'s Schutzpockenimpfung fusst, und diese wieder zurückzuführen ist auf Beobachtungen von der Schutzwirkung des Ueberstehens der Pocken nach Spontanerkrankung und von der Schutzwirkung der willkürlichen Pockenerzeugung durch den

Contact gesunder Menschen mit Pockenkranken, wovon Lady *Montague* im Anfang der 40ger Jahre des vorigen Jahrhunderts die Kunde aus China nach West-Europa brachte.

Dass nicht bloss die Uebertragung *lebender* Keime die Schutzwirkung ausüben könne, wie *Pasteur* anfänglich annahm, sondern auch die von lebenden Krankheitserregern befreiten specifischen Krankheits*gifte,* hatte zuerst wohl *Toussaint* in einem am 12. Juli 1880 der französischen Akademie übergebenen und am 2. August desselben Jahres geöffneten „pli cacheté" thatsächlich angegeben, indem er dort das Gelingen der Milzbrandimmunisirung durch erhitztes Milzbrandblut mittheilte. Als jedoch die Immunisirung gegen Milzbrand durch Anwendung *lebender* Culturen, nachdem dieselben durch höhere Temperaturen *abgeschwächt* sind, Seitens *Pasteur, Chamberland* und *Roux* (am 28. Februar 1880) ihre epochemachende Bedeutung documentirt hatte, gab *Toussaint* seine Hypothese von der vaccinirenden Wirkung durch ein *chemisch* wirksames Agens wieder auf, und der alleinige Vertreter dieser Idee blieb nunmehr *Chauveau,* welcher der französischen Akademie am 19. Juli 1880 bekannt gegeben hatte, dass die Föten von milzbrandvaccinirten Mutterschafen, wenn sie nach der Geburt heranwuchsen und dann versuchsweise geimpft wurden, einen gewissen Grad von Milzbrandimmunität erkennen liessen. *Chauveau* hatte daraus den ganz richtigen Schluss gezogen, dass hier das immunisirende Princip ein chemischer löslicher Körper sein müsse, der aus dem Blute des mütterlichen Organismus in den fötalen Kreislauf übergetreten sei. Auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse kann freilich der weitergehende Schluss *Chauveau*'s, dass dieses chemische Agens von den Milzbrandbakterien producirt werde, nicht als einwandsfrei bewiesen betrachtet werden; es ist sogar sehr wahrscheinlich, dass es sich hier nicht um die immu-

nisirende Wirkung eines supponirten Milzbrandgiftes handelt, sondern um die Wirkung von direkten Heilkörpern des mütterlichen Organismus. Der einwandsfreie Beweis einer „vaccination chimique“ ist erst 6 Jahre später durch *Salmon* und *Smith* im September 1887 und durch *Charrin* in einer Mittheilung vom 24. October 1887 geliefert worden. Die beiden ersteren hatten Tauben, wie *Bouchard* S. 50 seines Buches „Les microbes pathogènes“ (Paris 1892) berichtet, „avec les produits solubles du choléra des porcs“ immunisirt; und *Charrin* hatte ähnliches für die Pyocyaneus-Erkrankung der Kaninchen bewiesen. In einem Briefe *Pasteur*'s an *Duclaux* vom 25. Januar 1887 (veröffentlicht in *Pasteur*'s Annalen) war jedoch auf die Thatsächlichkeit und Wichtigkeit der „vaccination chimique“ schon vorher hingewiesen worden auf Grund von theils experimentellen Beobachtungen, theils theoretischen Erwägungen.

Die Methoden sub 1, 2, 4, 6, 7 und 8 sind ihrem Princip also bis in das Jahr 1887 und dann weiter bis 1880 und schliesslich bis zu *Jenner* und bis zu dem Pockenschutz der Chinesen in alten Zeiten zurückzuverfolgen, und gegenwärtig mag es einigermaassen unverständlich sein, wie seinerzeit die gelungene Immunisirung von diphtherieempfänglichen Thieren als die Lösung eines sehr schwierigen Problems gelten konnte, da ja doch die Idee der Immunisirung eine schon längst bekannte sei und da es auf so viele Arten gelinge, zum Ziele zu kommen. Demgegenüber ist es vielleicht nicht unnöthig, daran zu erinnern, dass die Mehrzahl der Aerzte und Bakteriologen beim Beginn der Versuche von *C. Fraenkel* und von mir der Meinung war, dass die Diphtherie eine Krankheit sei, bei welcher eine Immunisirung überhaupt nicht gelingen *könne*. Es wurde da das schon gegenüber *Pasteur*'s Milzbrandimpfungen von *Löffler* benutzte Argument (I. Band der Mitth. aus dem Reichsgesundheits-Amt) in's Feld geführt, dass

eine Krankheit, deren einmaliges Ueberstehen keinen Schutz gegen eine Neuerkrankung gewähre (und als solch' eine Krankheit wurde die Diphtherie ebenso wie früher der Milzbrand angesehen) keine Aussicht biete, dass man bei ihr, wie bei den Pocken, durch Einimpfung der Krankheitsprodukte eine Schutzwirkung erreichen könne. Jetzt ist freilich von solchen apriorischen Argumenten nicht mehr die Rede; jetzt hält man selbst eine Immunisirung gegenüber den Streptokokkenkrankheiten nicht mehr für unmöglich. Aber dabei wird dann wieder leicht die Schwierigkeit des Auffindens von geeigneten Immunisirungs*methoden* gegenüber solchen Krankheiten übersehen, die nicht erfahrungsgemäss, jedes Mal, nachdem sie überstanden sind, einen Infectionsschutz hinterlassen.

In der That kann man es *heute* noch als ein Zeichen sehr guter Schulung ansehen, wenn unter Benutzung der schon bekannten Immunisirungsmethoden Jemand ohne erhebliche Verluste eine grössere Zahl von *Meerschweinchen* bis zu einem nennenswerthen Grade der Diphtherieimmunität zu bringen vermag.

Die *Möglichkeit* der Diphtherieimmunisirung war übrigens schon durch *Löffler* bewiesen.

In dem Bericht „Ueber den gegenwärtigen Stand nach der Frage der Diphtherie", (Dtsch. med. Wochenschrift 1890 No. 5 u. 6) findet sich folgende Notiz darüber: „Ein schwarzweisses Meerschweinchen wurde am 30. Mai 1888 mit einer vom 14.—29. Mai auf Agar gewachsenen Cultur der Stäbchen geimpft. Das Thier wurde schwerkrank, es entwickelte sich eine ausgedehnte Hautnekrose. Als der grosse Defekt der Haut verheilt war, was etwa 4—5 Wochen nach der Impfung der Fall gewesen war, impfte ich das Thier mit einer frischen Blutserumcultur. Es entwickelte sich nur eine lokale Schwellung, wenige Tage später aber fand ich eines Morgens das Meerschweinchen in folgendem Zu-

stande. Die Haare waren struppig, das Thier sehr mager, die Athmung mühsam. Das hintere Körperende lag glatt auf dem Boden, nur mühsam vermochte das Thier bei Anreizungen zu Bewegungen diesen Körpertheil mit Hilfe der Rumpfmuskulatur nachzuschleppen. Es bestand eine ausgesprochene Lähmung der hinteren Körperhälfte. Dabei frass das Thier vorgehaltene Kohlblätter mit Begier. Ich glaubte nicht, dass das Meerschweinchen diesen Zustand überleben würde. Im Verlauf der nächsten 14 Tage indess besserten sich die Erscheinungen. Das Haar wurde glatter, die Parese nahm ab, die Respiration wurde freier, und nach etwa 3 Wochen war das Thier als geheilt zu betrachten. Es ist noch jetzt in meinem Besitz. Seit jener Zeit ist es mehrere Male mit Bacillenculturen geimpft worden, hat die Impfungen aber überstanden ohne erhebliche locale Reaction."

Ganz ähnliche Beobachtungen habe ich selbst im Laufe der beiden letzten Jahre mehrfach gemacht, und es ist gegenwärtig gar kein Zweifel mehr, dass man durch die von *Löffler* berichtete Behandlungsweise gleichfalls immune Meerschweinchen sich verschaffen kann. Wollte man dieselbe methodisch verwerthen, und als Methode classificiren, so würde sie ihre geeignetste Stelle neben der von mir sub 4 angeführten finden, die ja gleichfalls von diphtherieinficirten Thieren ausgeht, bei der aber der Heilungsvorgang durch eine Nachbehandlung mit Jodtrichlorid in höherem Grade sichergestellt wird, als wenn man denselben ganz der Natur überlässt.

Die sub 5 aufgeführte Immunisirung mit Wasserstoffsuperoxyd hat kaum bisher ein Analogon; je mehr die Immunitätsstudien vertieft werden, um so mehr gewöhnen wir uns an die Annahme einer derartigen Specificität der Immunisirungsmittel, dass dieselben in irgend einem directen oder indirecten Zusammenhang

stehen mit dem Krankheitserreger selbst, gegen welchen man immunisiren will, oder mit seinen Stoffwechselproducten. Es sind ja Bedingungen bekannt, die bis zu einem gewissen Grade die Widerstandsfähigkeit gegenüber verschiedenen Infectionen dadurch beeinflussen, dass sie auf den allgemeinen Ernährungs- und Gesundheitszustand einwirken; wir wissen namentlich auch, dass das Aelter- und Grösserwerden der Individuen nicht gleichgiltig für die Empfänglichkeit ist; aber eine so sehr der specifischen Immunisirung gleichende Wirkung, wie die des Wasserstoffsuperoxyds gegenüber der Diphtherie der Meerschweinchen, habe ich bei keiner Krankheit und durch keine Beeinflussung bisher gefunden, ausgenommen vielleicht noch durch das Goldnatriumchlorid auch gegenüber der Diphtherie.

Was die Besonderheit der Methode sub 3 betrifft, welche darin besteht, dass bacterienfreie diphtheriegifthaltige Körperflüssigkeiten eine Immunisirung zu Stande bringen können, so ist auch das Princip *dieser* Methode nicht neu. An sich macht es ja überhaupt keinen *principiellen* Unterschied aus, ob die chemisch vaccinirenden Bacterienprodukte sich in einer bacterienfrei gemachten Culturflüssigkeit oder — nach ihrer Isolirung — wieder aufgelöst im Wasser befinden, oder ob sie im Urin oder im Blut oder in Exsudaten gelöst zur Wirkung kommen; ihr naheliegendes Analogon findet diese Methode in der Immunisirung gegen die Pyoceanuskrankheit, welche *Bouchard* und seine Schüler erzielten, als sie den pyoceanusgifthaltigen Urin von Kaninchen dazu benutzten (Mittheilung vom 4. Juni 1884); das ist ohne Weiteres verständlich. Entgangen ist es aber den meisten Autoren, die über die Entwicklung der Immunisirungslehre nachgedacht haben, dass auch die Versuche von *Héricourt* und *Richet* hierher gehören, in welchen eine Immunisirung gegenüber dem „staphylococcus pyosepticus“ bei Kaninchen mit dem *Blute* solcher

Hunde erreicht wurde, denen vorher eine Cultur eben desselben Staphylococcus eingespritzt worden war, und welche eine darauf erfolgende Erkrankung überstanden. Die Hierhergehörigkeit dieses Versuchsresultates ist wohl nur deswegen übersehen worden, weil in der Benutzung von Blut für die Immunisirung eine äussere Aehnlichkeit mit der immunisirenden Wirkung eines aus dem Blute immunisirter Thiere gewonnenen Heilserums besteht. Aber abgesehen davon, dass *Héricourt* und *Richet* selber, sowie auch andere französische Autoren, z. B. *Bouchard,* diesen Immunisirungseffect ganz richtig als „vaccination" bezeichneten, bedarf es nur einer Nachuntersuchung, um sich davon zu überzeugen, dass man auf die Art, wie *Héricourt* und *Richet* es machten, nämlich bei einmaliger Staphylokokkeninfection, nie zu einem *heilenden* Blut, d. h. zu einem solchen gelangen kann, welches bei schon erkrankten Thieren lebensrettende Wirkung ausübt, sondern bloss zu einem immunisirenden, welches einige Zeit *vor* der Infection zur Anwendung kommen muss. Solch eine immunisirende Wirkung *kann* von Heilkörpern herstammen, die sich bei immunisirten Thieren infolge specifischer Reactionen allmählich im Blute ansammeln; sie kann aber auch herstammen von den im Blute inficirter Thiere noch kreisenden Bakterien oder von Bakterienproducten. Welche dieser drei Möglichkeiten im einzelnen Falle zutrifft, das muss jedesmal besonders untersucht werden. Speciell in Bezug auf den Staphylococcus pyogenes aureus habe ich mich davon überzeugt, dass *Heil*körper in so kurzer Zeit, wie es von *Héricourt* und *Richet* in ihren Versuchen berichtet wird, sich nicht in solcher Menge im Blute einfinden, dass man damit Kaninchen immunisiren, geschweige denn heilen könnte. Es wäre gewiss der Mühe werth, wenn solche Autoren, die in den Versuchen von *Héricourt* und *Richet* den Beginn der Blutserumtherapie erblicken, sich durch *eigene*

Nachforschungen das Recht zu einer solchen Behauptung erwerben wollten.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam machen, dass es Mittel giebt, um sich davon zu überzeugen, ob die noch nicht ganz geschwundenen Staphylokokken bezw. ihre Producte die Schutzwirkung ausüben, oder ob in der That *Heilkörper* im Blute vorhanden, aber zur Rettung schon kranker Thiere nicht ausreichend sind. Man inficire mehrere Kaninchen von gleichem Alter, Körpergewicht und Race mit der als sicher tödtlich erprobten Dosis einer Staphylokokkencultur und bringe einem Theil derselben die zur Immunisirung ausreichende Blutmenge bei zu einer Zeit *nach* der Infection, in welcher Krankheitserscheinungen noch nicht deutlich bemerkbar sind. Handelt es sich nun um immunisirende Heilkörper im eingespritzten Blute, dann wird mindestens eine Verzögerung des Todes erkennbar sein müssen; sind es aber Staphylokokken oder giftige, von denselben herstammende Substanzen, welche im Blute immunisirend wirken, dann tritt eine den Tod verzögernde Wirkung voraussichtlich nicht zu Tage; ja es werden dann möglicherweise die blutbehandelten Thiere noch in kürzerer Zeit zu Grunde gehen als die Controlthiere.

Wir werden in dem folgenden Capitel uns mit solchen Versuchsbedingungen zu beschäftigen haben, unter denen auch giftige Producte krankmachender Bacterien nicht bloss bei einer *Vor*behandlung Krankheitsschutz gewähren, sondern auch *nach* stattgehabter Infection; es ist selbstverständlich, dass in solchen Fällen eine den tödtlichen Ausgang hinausschiebende oder gänzlich verhütende Wirkung nicht als Beweis für das Vorhandensein von *directen* Heilkörpern gelten kann. Derartige Versuchsbedingungen kommen aber bei dem Immunisirungsverfahren von *Héricourt* und *Richet* nicht in Frage.

Ueberblicken wir jetzt zum Schluss die bei der

Diphtherie zum Ziele führenden Immunisirungsmethoden, welche oben beschrieben sind, und versuchen wir es, dieselben dem Schema einzufügen, welches ich in meiner *Blutserumtherapie I* (Leipzig, bei Thieme 1892) S. 60 ff. aufgestellt habe, so finden wir fast alle Arten der Immunisirung vertreten.

Die Abschwächungsmethode durch Anwendung abgeschwächter lebender Culturen (Pasteur's vaccination) ist die einzige, von welcher bisher Erfolge nicht publicirt sind. Dagegen ist *die Abschwächungsmethode durch Anwendung abgeschwächten Giftes* in den sub 1, 2, 4, 7 und 9 aufgezählten Methoden repräsentirt. Ich rechne auch die sub 9 (Fütterung von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden mit Diphtheriegift) hierher, weil in der That durch die Einwirkung der Verdauungssäfte, hauptsächlich wohl durch die Magensäure, eine Abschwächung des Diphtheriegiftes resultirt, ehe die Aufnahme desselben in die Blutbahn erfolgt.

Für diejenige Methode, welche ich als *Verdünnungsmethode* bezeichnet habe, und deren Wesen darin besteht, dass man die Behandlung mit kleineren Dosen vollvirulenter Cultur und vollgiftiger Culturflüssigkeiten beginnt, worauf dann die Dosirung allmählich gesteigert wird, bieten die sub 3 und 8 genannten Verfahren Beispiele.

Meine combinirte Methode ist sub 6 angeführt.

Die Immunisirung endlich mit Hilfe von krankmachenden Stoffen anderer Art, als diejenigen sind, gegen welche immunisirt werden soll, gelangt in der Wasserstoffsuperoxydmethode (sub 5) zur Anwendung.

Von vornherein hat sich nicht voraussehen lassen, auf welchem dieser verschiedenen Wege man am schnellsten und sichersten zu hohen Immunitätsgraden gelangen kann, und ich habe daher jede dieser Methoden eine Weile weiterverfolgt. *Gegenwärtig bevorzuge ich für die Immunisirung von grossen Thieren*

(Schafen) zum Zweck der Gewinnung von Diphtherieheilserum meine combinirte Methode. Ich gehe dabei in der Weise vor, dass ich abgeschwächtes Diphtheriegift in einer solchen Dosis den Schafen unter die Haut spritze, dass dieselben ähnliche Fieberreactionen bekommen, wie das bei der nach *R. Koch*'s Vorschrift geleiteten Tuberkulinbehandlung des Menschen der Fall ist. Diese Einspritzungen werden solange wiederholt, bis keine Temperatursteigerung mehr eintritt. Danach steigere ich zunächst die Dosis des abgeschwächten Giftes, um immer neue Reactionen zu bekommen, und erst wenn auch auf grosse Quantitäten desselben (50 bis 100 ccm) keine Reaction mehr erfolgt, gehe ich zu nicht abgeschwächten Culturflüssigkeiten über. Die Frage, ob bezüglich der letzteren sich vollvirulente *lebende* Culturen oder vollgiftige *bacterienfreie* Culturflüssigkeiten mehr bewähren werden, ist für mich noch nicht abgeschlossen; positive und befriedigende Resultate habe ich sowohl mit den ersteren wie mit den letzteren bekommen. Misserfolge habe ich im Laufe der letzten 6 Monate nicht mehr gehabt, obwohl ich während dieser Zeitdauer mehr als 40 Schafe gegen Diphtherie immunisirt habe.

VII.

Von den Bedingungen, unter welchen die Immunisirung gegenüber der Diphtherie sich vollzieht.

Obwohl die verschiedenen Immunisirungsverfahren, welche auf der Anwendung des Princips der Giftabschwächung basiren, sämmtlich zuerst bei der Diphtherie ausgearbeitet und später erst für die Immunisirung gegen andere Infectionskrankheiten verwerthet sind, so hat doch die Vertiefung in die Bedingungen des Zustandekommens der erworbenen Immunität besonders gute Früchte getragen, als ich in Gemeinschaft mit mehreren Mitarbeitern die *Tetanusimmunisirung* genauer studirte, und allmählich ist jetzt das Verhältniss ein umgekehrtes geworden. Zuerst suche ich die neu aufstossenden Probleme in der Immunisirungslehre durch Experimente zu lösen, die den *Tetanus* betreffen, und hinterher erst sehe ich zu, ob die Ergebnisse auch für die *Diphtherie* Anwendung finden. Es hat sich im Laufe der Zeit dabei gezeigt, dass in allen principiellen Fragen eine vollkommene Analogie zwischen diesen beiden Krankheiten besteht, so sehr sie auch in ihren Erscheinungsformen von einander differiren. Wegen der mehr in die Augen springenden Art der Tetanuserkrankung, ferner wegen des Umstandes, dass das Bacteriengift aus Tetanusculturen schneller und in stärkerer Wirksamkeit

zu gewinnen ist, als aus Diphtherieculturen, endlich wegen der Möglichkeit, die Tetanusexperimente an einem verhältnissmässig billigen Thiermaterial auszuführen, ist aber das Arbeiten über die Tetanusimmunisirung erheblich leichter, als das über die Diphtherieimmunisirung, und das ist der Grund, aus welchem — trotz der grösseren Wichtigkeit der Diphtheriestudien — in letzter Zeit die Publicationen über den Tetanus in den Vordergrund gerückt sind.

Es ist nur ein Act der Gerechtigkeit, wenn ich auch an dieser Stelle bei der Besprechung der Bedingungen, unter welchen die Immunisirung mit Hilfe von Bacteriengiften sich vollzieht, vom Tetanus ausgehe und dabei der unermüdlichen Mitarbeit des Herrn Dr. *Knorr* gedenke, welche allein es ermöglicht hat, dass in verhältnissmässig kurzer Zeit eine ganze Reihe von principiellen Fragen entschieden werden konnte oder wenigstens der Entscheidung näher gebracht worden ist. *Vor allem bedeutungsvoll ist von den hauptsächlich durch Knorr eruirten Versuchsergebnissen der Nachweis, dass es gelingt aus Tetanusbouillonculturen, durch eigenartige Behandlung derselben, Stoffe herzustellen, welche auch noch nach der Tetanusinfection und Tetanusintoxication lebensrettend wirken.* Die zunächst in diesem Capitel zu besprechenden Verhältnisse, betreffend die *Reactionen,* welche man im Gefolge der immunisirenden Behandlung auftreten sieht, sind allerdings in ihren wesentlichsten Zügen zuerst bei der *Diphtherieimmunisirung von Schafen* beobachtet und dann erst beim Tetanus genauer studirt worden.

Gelegentlich der Immunisirung von Pferden und Schafen gegenüber dem Tetanus mit Hülfe von Culturflüssigkeiten zeigte sich, dass dem Immunwerden mehr oder minder ausgesprochene Reactionen voraufgehen, welche durch die Immunisirungsmittel ausgelöst werden.

Diese Reactionen können sich äussern durch ein Krankwerden unter den charakteristischen Symptomen des Tetanus.

Es können aber auch tetanische Erscheinungen gänzlich fehlen und dabei doch recht erhebliche und langandauernde krankhafte Veränderungen bestehen; die Thiere haben dann wochenlang Fieber, verlieren die Fresslust und magern ab; bei mehreren *Schafen* zog sich ein solches Kranksein, auch nachdem die immunisirende Vorbehandlung gänzlich eingestellt war, sogar zwei bis vier Monate lang hin. Prüfte man während dieser Zeit die Widerstandsfähigkeit der Thiere gegenüber dem Tetanusgift, so wurde dieselbe im Vergleich zu derjenigen, welche vor dem Krankwerden constatirt war, nicht grösser, sondern geringer gefunden. Zuweilen war die Giftwiderständigkeit um mehr als das hundertfache zurückgegangen. Erst wenn nicht bloss die Körpertemperatur wieder normal geworden ist, sondern auch das Gewicht seine alte Höhe erreicht hat, fängt die Zunahme der Giftimmunität an, und diese Zunahme lässt sich dann wochenlang und monatelang weiter verfolgen, auch wenn man inzwischen keine weiteren Gifteinspritzungen macht.

Eine dritte Art der Reaction äussert sich in kurzdauerndem Fieber ohne nennenswerthe Gewichtsabnahme. Diese Reaction kann man kaum als eine Krankheit bezeichnen. Auch wenn die Temperatursteigerung, welche in diesem Fall schon wenige Stunden nach der Gifteinspritzung beginnt, sehr hoch wird, bei Pferden von 37,0 bis 41°, bei Schafen von 39,5 bis 41,5° und darüber, merkt man äusserlich den Thieren kein Kranksein an; ihre Fresslust ist unvermindert; die Munterkeit zuweilen scheinbar noch gesteigert; und die Gewichtsmessungen ergeben höchstens am zweiten und dritten Tage nach der das Fieber hervorrufenden Injection eine geringe Abnahme; dieselbe wird aber an den folgenden

Tagen nicht bloss ausgeglichen, sondern erheblich übercompensirt. Der Verlauf der Temperatursteigerung und des Temperaturabfalls entspricht genau dem, was wir von kräftigen Reactionen bei einer gut geleiteten Tuberkulinbehandlung wissen.

Endlich lässt sich noch eine vierte Art der Reaction auf das Tetanusgift beobachten, die dadurch charakterisirt ist, dass das Fieber vollständig fehlt oder bloss durch Decigrade angedeutet ist, dass auch ein Gewichtsverlust gar nicht eintritt, dass aber die Blutuntersuchung objectiv nachweisbare Veränderungen erkennen lässt. Ich habe meine Aufmerksamkeit nach dieser Richtung besonders dem Gerinnungsprocess des Aderlassblutes zugewendet und gefunden, dass derselbe in Fällen von einer solchen Vorbehandlung mit Tetanusgift, die ohne ein Erkennbarwerden sonstiger Krankheitssymptome zur Erhöhung der Tetanusgiftwiderständigkeit führte, verlangsamt ist, und ausserdem dass die Ausbeute an Serum auch bei längerem Stehen des Blutes eine geringere wird.

Die sehr zahlreichen Einzelbeobachtungen haben ergeben, dass diese vier Arten der Reaction, von denen die letzte den leichtesten Grad, die erste den schwersten repräsentirt, ohne markante Unterschiede in einander übergehen. Im Allgemeinen liess sich dabei erkennen, dass die der vierten Art der Reaction zukommende Veränderung des Gerinnungsprocesses bei der dritten, zweiten und ersten Reaction, ferner das hohe Fieber der dritten als Initialfieber bei der zweiten und ersten und das continuirliche bezw. remittirende Fieber der zweiten Reaction nebst dem Gewichtsverlust bei der ersten wiederzufinden sind. Hierzu bedarf es jedoch einiger einschränkender Bemerkungen. Bei der ersten Reaction *kann* das hohe Initialfieber vorhanden sein, es kann aber auch gänzlich fehlen oder nur angedeutet sein; und zwar fehlt es um so gewisser, je schwerer die

tetanische Erkrankung ist. Die verlangsamte Gerinnung aber des Aderlassblutes hält nicht während der *ganzen* Dauer des Krankseins an, sondern nur so lange, als dabei Temperatursteigerung besteht, und wenige Tage nach dem Ablauf derselben; in der Periode des Gewichtsverlustes erfolgt bei *niedriger* Temperatur sogar die Beendigung der Blutgerinnung schneller, als bei normalem Verhalten der Thiere, und die Serumausbeute ist eine abnorm grosse.

Nachdem ich diese bemerkenswerthen Verhältnisse erkannt und classificiren gelernt, und nachdem ich für die Leitung der Immunisirung die genaue Verfolgung des Ablaufs der Reactionen als ein überaus werthvolles Kriterium ausgenützt hatte, ging das weitere Bestreben dahin, diejenige Art derselben ausfindig zu machen, welche für meine Zwecke am vortheilhaftesten erschien.

Nun sind meine Immunisirungsarbeiten stets auf das Ziel gerichtet, mit Hülfe derselben ein möglichst heilkräftiges Blut von den Thieren zu bekommen; zur Erreichung dieses Zieles aber ist es *im Princip* gleichgültig, ob wir die Immunisirung so handhaben, dass wir die Thiere schwere Erkrankungen überstehen lassen, oder ob wir alle äusserlich wahrnehmbaren, oder auch durch Temperaturmessungen und Gewichtsbestimmungen zu constatirenden Gesundheitsstörungen vermeiden und nur durch sorgfältige Blutuntersuchungen kenntlich werdende Reactionen auslösen.

Es erwies sich dagegen die Art des Vorgehens *nicht* gleichgiltig, wenn nicht bloss ein hoher Grad der Tetanusimmunität und dementsprechend ein kräftiges Heilserum bekommen, sondern wenn dieses Ziel auch in möglichst kurzer Zeit und möglichst ohne die Gefahr von Verlusten erreicht werden sollte.

Positive und befriedigende Resultate habe ich gewonnen sowohl bei solchen Thieren (Pferden), die einen

regulären Tetanus überstanden, wie bei solchen, die zu keiner Zeit nennenswerthe Krankheitserscheinungen erkennen liessen. *Aber die schnellste und sicherste Art der Immunisirung ist bisher diejenige gewesen, welche durch häufige Wiederholung von Reactionen der dritten Art erhalten wird, die also nach dem Typus der von R. Koch empfohlenen Tuberkulinbehandlung beginnender Tuberkulose verläuft.* Es verdient hier erwähnt zu werden, dass vielleicht die günstigen Erfolge bei meinem Immunisirungsverfahren gegenüber dem Tetanus nicht sobald gewonnen worden wären, wenn nicht ganz analoge Beobachtungen bei der Diphtherieimmunisirung von Schafen voraufgegangen wären; und diese wiederum ist in ganz bewusster Weise angelehnt worden an *R. Koch*'s epochemachende Mittheilungen über den Eintritt der Tuberkulinimmunität nach subcutaner Injection allmählich gesteigerter Tuberkulindosen.

Auf welche Weise man diese schnell und ohne sonstige krankhafte Veränderungen ablaufenden Fiebereactionen im Verlauf der Tetanusimmunisirung erreicht, ob durch lebende Tetanusculturen, oder durch Culturen, in denen die Tetanusbacillen durch Carbolsäure abgetödtet sind, sodass bloss noch das Tetanusgift und vielleicht die Tetanussporen für die Wirkung in Frage kommen, ob durch filtrirte Culturen, in denen das Gift sicher allein als wirksames Princip enthalten ist, ob endlich durch *unverändertes* oder ein durch langes Stehenlassen und Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffs, durch Hitze oder Chemikalien *abgeschwächtes* Gift, das alles ist wiederum *an sich* ganz gleichgiltig.

Fragt man aber, wie *im concreten Fall* sich die Sache gestaltet, dann bedarf es der sorgtältigsten Abwägung der verschiedensten Umstände.

Vor Allem kommt es darauf an, von welcher Art die Thiere sind, die man immunisiren will, und in welcher

Immunisirungsperiode sich dieselben befinden. Thiere, welche für die Erkrankung an Tetanus durch Gifteinspritzung und durch Infection mit den lebenden Bacillen weniger leicht empfänglich sind, wie Hunde und alte Schafe, kann man gleich von vornherein mit kleinen Dosen des unveränderten Tetanusgiftes behandeln. Allenfalls angängig ist das auch bei Kaninchen. Mäuse, Meerschweinchen, Lämmer, Pferde müssen aber, wenn man bei diesen Thieren sicher und schnell zum Ziel gelangen will, mit *abgeschwächtem* Gift in der ersten Immunisirungsperiode behandelt werden. Sind sie erst auf einen gewissen Immunitätsgrad gebracht, dann *können* sie nicht bloss mit unverändertem Gift oder mit vollvirulenter Cultur zur Erreichung sehr hoher Immunitätsgrade weiter behandelt werden, sondern es *muss* das geschehen, da sonst Reactionen ausbleiben und damit auch die Steigerung der Immunität.

In Gemeinschaft mit Herrn Prof. *Schütz* habe ich mich durch eigens darauf gerichtete Versuche an Pferden von der *Möglichkeit,* durch gleich von vornherein verabfolgte Gaben sehr kleiner Mengen *unveränderten* Tetanusgiftes diese Thiere über die erste Immunisirungsperiode hinwegzubringen, überzeugt. Wir haben dabei aber Verluste gehabt und gesehen, dass man schneller und sicherer vorwärts kommt bei der Anwendung abgeschwächter Culturen.

Wie bei Meerschweinchen und Mäusen die principielle Entscheidung der Frage von der Anwendbarkeit dieser *Verdünnungsmethode* schliesslich lauten wird, muss vorläufig noch in suspenso gelassen werden.

Dagegen habe ich in Gemeinschaft mit Dr. *Knorr* eine andere, zunächst theoretisch wichtig erscheinende Frage durch Experimente an Mäusen zu beantworten gesucht, die mit dem fundamentalen Problem des Unterschiedes zwischen der *Verdünnungsmethode* und der *Abschwächungsmethode* in innigster Beziehung steht.

Das hier in Frage stehende Problem ist folgendes:

Nach der bis vor Kurzem in *Frankreich* geltenden Doctrin sollen in den Culturen krankmachender Bakterien Giftstoffe und vaccinirende Stoffe nebeneinander vorkommen, und man gab sich demgemäss der Hoffnung hin, dass man durch geeignete Maassnahmen die Giftwirkung aus den Culturen eliminiren und die vaccinirende Wirkung allein übrig behalten könne. *Charrin, Roger*, später wohl auch die in *Pasteur*'s Institut dieses Gebiet bearbeitenden Bakteriologen, nahmen das auf *Bouchard* zurückzuführende Dogma von der Selbstständigkeit und Präexistenz eines immunisirenden Princips in den Culturen an, wobei namentlich die Pyocyaneusimmunisirung der Kaninchen als Paradigma diente.

In *Deutschland* wurde dieses Dogma von *C. Fraenkel* für die Diphtherie, von *Brieger, Kitasato* und *Wassermann* für die Immunisirung gegenüber dem Tetanus, der Diphtherie, dem Typhus, der Cholera gläubig acceptirt und womöglich noch bedingungsloser bekannt. Von dieser Doctrin aus musste selbstverständlich die Immunisirung als am besten erreichbar betrachtet werden, wenn der Giftstoff von dem supponirten immunisirenden Stoff reinlich getrennt würde, und es sind denn auch Versuche nach dieser Richtung hin angestellt worden. Als dieselben resultatlos verliefen, wurde mehr oder weniger bewusst damit gerechnet, dass der Giftstoff durch Hitze und durch Chemikalien leichter zerstörbar sei, als die supponirte immunisirende Substanz; und so hat *C. Fraenkel* geglaubt, das giftige Princip aus drei Wochen alten Diphtherieculturen vollständig zu entfernen, wenn er dieselben auf 65 ° C. erhitzte, und *Brieger, Kitasato* und *Wassermann* haben Aehnliches behauptet für die Wirkung von Thymussubstanz auf Bakterienculturen.

Ich habe nun genügende Veranlassung, die diesen Versuchen zu Grunde liegende Theorie *Bouchard*'s als

nicht zutreffend zurückzuweisen, insofern als in meinen eigenen Versuchen Alles dafür spricht, dass die giftige und immunisirende Substanz identisch sind und dass in den Versuchen *Bouchard*'s und seiner Schüler, sowie in denen der genannten *deutschen* Autoren die Giftwirkung nicht *eliminirt* worden ist, sondern dass die in Frage kommenden Gifte thatsächlich bloss *schwächer wirksam* gemacht worden sind.

Indessen, gar so einfach sind die Verhältnisse nicht, und ein so scharfsinniger Beobachter, wie *Bouchard* es ist, wäre gewiss nicht zu seiner Lehre gekommen, wenn nicht eine Reihe wichtiger Thatsachen zu Gunsten derselben sprechen würde. Die wichtigste unter diesen Thatsachen ist aber eben die, dass es Fälle giebt, wo nach dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse eine Immunisirung mit Bakterienculturen nur dann möglich ist, wenn dieselben durch physikalische oder chemische Agentien verändert sind, und dass man da, wo *vor* der Einwirkung der letzteren schon mit kleinen Culturmengen der Tod der Versuchsthiere herbeigeführt werden konnte, *nach* einer abschwächenden Behandlung der Culturflüssigkeiten selbst mit sehr grossen Mengen derselben nicht einmal eine deutliche Erkrankung zu erzielen war, dass aber gerade hierbei, bei der Anwendung grosser Mengen scheinbar ungiftig gewordener Cultur, die besten Immunisirungseffekte erreicht wurden.

Die Hoffnung, welche an diese Thatsache geknüpft wurde, dass es gelingen könnte, unter *gänzlicher* Ausschaltung des fertigen Giftes oder der krankmachenden Wirkung lebensfähiger Parasiten, den Krankheitsschutz zu erreichen, hat sich aber nicht erfüllt. Der premier vaccin für den Milzbrand der *Schafe,* welcher für diese Thiere fast inoffensiv ist, bleibt ein tödtliches Virus für *Mäuse,* die immunisirenden Producte in Pyoceanusculturen, welche durch Erhitzen und andere Behandlungsmethoden derselben in Erscheinung treten, rufen immer

noch Fieber hervor, wenn sie in genügender Menge Kaninchen incorporirt werden. Aehnliches gilt für die erhitzten und mit Chemikalien behandelten immunisirenden Diphtherie-, Tetanus-, Typhus- und Choleraculturen und Gifte, und ich habe mich durch eigene Versuche davon überzeugt, dass es ein Irrthum ist, wenn *C. Fraenkel* glaubt, dass das Diphtheriegift durch Erhitzung auf 65° C. zerstört werde. Das ist so wenig der Fall, dass man vielmehr genau die gleiche typische Diphtherievergiftung mit so erhitztem Diphtheriegift erzeugen kann, wie mit nicht erhitztem und unverändertem, wenn nur die Quantität genügend gross genommen wird. Man kann eigentlich kaum mit Sicherheit behaupten, dass das Gift eine *qualitative* Veränderung durch die Abschwächung erfährt. Wenn man eine Diphtheriecultur, die nur so wenig Giftsubstanz enthält, wie das in 3 Wochen alten, *mässig* virulenten Diphtheriebouillonculturen der Fall ist, eine halbe Stunde lang auf 65° C. erhitzt, dann wird in der That eine Giftzerstörung vorgetäuscht. Selbst 15 ccm, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen injicirt, rufen bei denselben äusserlich kaum wahrnehmbare Vergiftungserscheinungen hervor; *erhitzt man dagegen ebenso stark und ebenso lange eine 6 Wochen alte, ursprünglich sehr virulente Cultur, oder ein Filtrat derselben, so sterben auch grosse Meerschweinchen schon nach 3 ccm unter den typischen Symptomen der Diphtherievergiftung, und bei der Section findet man genau die gleichen Veränderungen, wie bei solchen Meerschweinchen, welche von derselben Cultur die tödtliche Minimaldosis vor dem Erhitzen bekommen haben. Der Unterschied ist nur ein quantitativer: Während man nach dem Erhitzen 3 ccm zur tödtlichen Vergiftung einspritzen muss, genügt zur Erreichung des gleichen Effektes von der vollen Cultur 0,01 ccm und noch weniger, von dem Filtrat derselben aber 0,15 ccm. Der Wirkungswerth der Cultur*

ist nach der Ausschaltung der noch lebenden Diphtheriebacillen durch Abfiltriren also um's 15fache geringer geworden, nach Abtödtung der Bacillen und nach der Beeinflussung des Giftes durch die Erhitzung auf 65° C. während ½stündlicher Dauer im Wasserbade mindestens um's 300fache.

Das Problem, welches uns gegenwärtig noch interessirt, ist nach alledem ein anderes geworden, als wie es von *Bouchard* und seinen Nachfolgern aufgestellt wurde. Wir werden jetzt nicht mehr von der irrigen Annahme einer *qualitativen* Differenz der giftigen und immunisirenden Substanz in Bacterienculturen ausgehend uns bemühen, einen hypothetischen rein vaccinirenden Stoff aus denselben auszuscheiden; wir werden aber nichtsdestoweniger uns weiter mit der Frage zu beschäftigen haben, wie wir die Thatsache von der differenten immunisirenden Leistungsfähigkeit stark giftiger Culturen vor und nach der Verminderung ihrer Giftigkeit uns praktisch zu Nutze machen können.

Ich habe diese Thatsache in meinen mit Stabsarzt *Wernicke* bei Meerschweinchen, Kaninchen und Schafen ausgeführten und publicirten *Diphtherie*immunisirungsversuchen und bei der mit Prof. *Schütz* in der thierärztlichen Hochschule erreichten Immunisirung von Pferden und Schafen gegenüber dem *Tetanus* in Wirklichkeit schon früher genügend dadurch berücksichtigt, dass ich ein *combinirtes* Immunisirungsverfahren einschlug, indem Stabsarzt *Wernicke,* Prof. *Schütz* und ich zunächst jodtrichloridbehandelte Culturen und dann erst vollvirulente anwendeten. Eine genaue Untersuchung der Unterschiede, welche bei der Anwendung der *Abschwächungsmethode,* die mit weniger giftig gemachten Culturen arbeitet, und der *Verdünnungsmethode,* bei der vollvirulente und vollgiftige Culturen in anfänglich sehr kleinen und dann allmählich gesteigerten Dosen eingespritzt werden, ist aber erst möglich geworden, seitdem

ich in Gemeinschaft mit Dr. *Knorr* die subtilen Verhältnisse in der Wirkung des Tetanusgiftes auf weisse Mäuse kennen gelernt hatte.

Es ist in dieser geschichtlichen Darstellung vielleicht nicht ohne Werth, wenn ich hier mittheile, wie wir zur Feststellung der differenten Leistungsfähigkeit jener beiden Immunisirungsmethoden auf einem weit abseits liegenden Wege gekommen sind, nämlich gelegentlich von *Untersuchungen über den Wirkungsmodus des Tetanusheilserums.*

Aus mehrfachen Gründen war es uns zweifelhaft geworden, dass das Tetanusheilserum in *der* Weise die Giftwirkung des Tetanusgiftes und der lebend eingeführten Tetanusbacillen und Sporen unschädlich mache, wie ich es anfänglich darstellte, dass nämlich das Gift durch die im Blutserum immunisirter Thiere vorzufindenden Heilkörper *zerstört* werde. Ursprünglich nämlich stellte ich mir vor, dass bei dem Contact der im Serum enthaltenen Heilkörper, der Antitoxine, mit dem Tetanusgift das letztere thatsächlich zerstört, gewissermaassen chemisch abgebaut oder demolirt wird. Wenn man eine Tetanusgiftlösung mit Heilserum zusammen einer Maus einspritzt, dann hört die Lösung auf, ein Gift zu sein. Da aber andererseits in einer solchen Mischung auch Antitoxin verbraucht resp. unwirksam wird, so hatte ich weiterhin angenommen, dass auch dieses sich chemisch zersetzt, so dass wir es mit einer Wechselwirkung zu thun hätten, bei der Antitoxin und Gift auf einander wirken und dabei beide ihre specifischen Eigenschaften in Folge einer chemischen Umsetzung einbüssen.

Wenn aber die lebensrettende Wirkung des Serums auf eine Gift*zerstörung* zurückzuführen ist, dann ist nicht recht einzusehen, aus welchem Grunde so grosse Unterschiede in dem Serumbedarf existiren, wenn man die Behandlung *vor* oder *nach* einer Giftapplication vor-

nimmt, so dass zur Heilung kranker Mäuse schliesslich das millionenfache derjenigen Serummenge erforderlich ist, die zur Immunisirung ausreicht.

Dieses Bedenken und manche andere führten uns zur Untersuchung der Frage, ob auch die Thatsachen, welche mir früher für eine Giftzerstörung durch das Serum zu sprechen schienen, zu solch' einer Annahme durchaus zwingen.

Das ist nun nicht der Fall. Nehmen wir einmal an, dass das Serum gar nicht auf das Tetanusgift *direct* einwirke, sondern dass seine immunisirende Wirkung auf eine Action zurückzuführen ist, die es auf irgend welche Theile des lebenden Organismus ausübt, dass z. B. Gift und Serum auf gleiche Apparate desselben, aber in entgegengesetztem Sinne, wirken, so wird auch unter dieser Annahme das Tetanusgift in einer Mischung von Tetanusgiftlösung mit Heilserum unwirksam werden müssen. Denn wenn bei der *gesonderten* Gift- und Serumeinspritzung der Tetanustod verhütet wird, so wird er auch verhütet werden müssen, wenn beides *zusammen an dieselbe Stelle* eingespritzt wird, ohne dass man daraus auf eine Destruction des Giftes mit Sicherheit schliessen kann.

Diese Ueberlegungen gaben Veranlassung zur Aufsuchung einer Methode, welche die Entscheidung durch das Experiment ermöglichen sollte.

Ich glaubte mit Dr. *Knorr,* auf gutem Wege zur Auffindung einer solchen Methode zu sein bei der Anwendung folgenden Verfahrens.

Wir erhitzten im Reagensglase eine Mischung von Serum mit Tetanusgift, welche das letztere im Ueberschuss enthielt, auf 65° eine halbe Stunde lang. Bei dieser Temperatur wird das Tetanusgift für Mäuse selbst in grossen Dosen unschädlich; das Heilserum aber behält dabei seine specifische Wirkung. Wenn nun die nicht erhitzte Mischung Mäuse unter tetanischen Er-

scheinungen tödtet, die erhitzte aber nicht, *und wenn dann weiter die mit erhitzter Mischung behandelten Mäuse bei gleichzeitiger anderweitiger Intoxication mit Tetanuscultur gegen die tödtliche Wirkung derselben geschützt sind,* so glaubten wir, dadurch erwiesen zu haben, dass noch wirksames Antitoxin in der Mischung vorhanden sein müsse; und wir glaubten, dass dadurch ein Nebeneinanderexistiren des Tetanusgiftes und der Heilkörper, *ohne eine eingreifendere gegenseitige Einwirkung derselben aufeinander,* zum mindesten wahrscheinlich gemacht werde.

Das Ergebniss war nun in der That für die Hypothese des *Nebeneinanderexistirens von Gift und Heilserum in der Mischung ohne gegenseitige chemische Zersetzung* ausserordentlich günstig; die Mischung war nach dem Erhitzen ungiftig geworden, und nicht bloss erwiesen sich die mit derselben behandelten Mäuse als immun gegen *nachfolgende* Tetanusintoxication, sondern auch wenn sie *vorher* mit einer sicher tödtlichen Dosis vergiftet waren, blieben sie nach dem Einspritzen der erhitzten Mischung am Leben.

Es ist dabei zu berücksichtigen, dass nach den Mittheilungen von *Kitasato* und anderen Autoren, besonders aber auch nach den Angaben von *Brieger, Kitasato* und *Wassermann,* eine Immunisirung von Mäusen gegen Tetanus mit Hülfe von Tetanusculturen unmöglich sein sollte, wenn nicht denselben Thymussubstanz hinzugefügt wird; dass ferner auch bei dieser Immunisirungsmethode, ebenso wie bei meiner Jodtrichloridmethode längere Zeit, Wochen, mindestens aber mehrere Tage vergehen müssen, ehe man die Thiere immun findet. Da schien denn der Einwand geradezu ausgeschlossen, dass vielleicht der Immunisirungs- und Heilerfolg nach Anwendung der erhitzten Mischung auch zum Theil oder gar ganz auf Rechnung des in der Mischung enthaltenen erhitzten Tetanus*giftes* gesetzt

werden könne. Indessen bei einer solchen fundamentalen Frage hielt Dr. *Knorr* es doch noch für erforderlich, durch's Experiment diesen Einwand zurückzuweisen; er liess das Heilserum weg, nahm bloss diejenige Menge von Tetanusgift, die mit der Mischung den Mäusen eingespritzt war, und die beiläufig in unerhitztem Zustande das 1500fache bis 10000fache der tödtlichen Minimaldosis betrug, erhitzte dasselbe auf 65° eine halbe Stunde lang, und was wir für ausgeschlossen hielten, das trat in Wirklichkeit ein: *Das erhitzte und dadurch abgeschwächte Tetanusgift hatte allein für sich die Fähigkeit, nicht bloss Mäuse zu immunisiren, sondern auch nach der Vergiftung noch vom Tetanustode zu retten.*

Diese Beobachtung wurde der Ausgangspunkt einer Reihe von anderen Studien, die sich mit der quantitativen Bestimmung der immunisirenden und heilenden Leistungsfähigkeit des erhitzten Tetanusgiftes beschäftigten. An dieser Stelle kommt es mir nur darauf an, zu constatiren, dass wir für *die Frage nach der differenten Wirkung kleiner Dosen einer vollgiftigen Cultur und grosser Dosen einer abgeschwächten* zu einem Resultat gekommen sind, welches auf den ersten Blick geeignet scheint, *Bouchard*'s Annahme von der Existenz eines selbstständigen immunisirenden Princips in den Culturen zu stützen; in Wirklichkeit beweist es aber auch nicht das geringste für eine *qualitative* Differenz zwischen immunisirendem und giftigem Agens. Auch hier wieder lassen sich die Versuchsbedingungen so herstellen, dass man bei genügender Steigerung der Dosis von der scheinbar ungiftig, aber um so mehr immunisirend gewordenen Cultur doch noch wieder Krankheitserscheinungen mit derselben erzeugen kann.

Ich habe im Vorstehenden eine grössere Zahl von noch schwebenden Fragen in der Immunitätslehre gestreift, deren endgiltige Beantwortung vielleicht in langer

Zeit noch nicht möglich sein wird. Die Erörterung derselben war aber unvermeidlich, wenn es verständlich sein soll, wie ich zu der Wahl des gegenwärtig von mir bevorzugten Diphtherie-Immunisirungsverfahrens gekommen bin, von welchem im experimentellen Theil dieser Arbeit in dem Capitel „Ueber die Heilserumgewinnung zum Zweck der Behandlung diphtheriekranker Menschen" („Die Diphtherie", 2. Heft) die Rede sein wird.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass die bei der Immunisirung gegenüber dem Tetanus der Mäuse gemachten Erfahrungen auch für die Tetanusimmunisirung aller anderen bis jetzt daraufhin untersuchten Thiere Geltung haben. Und nicht bloss das: Auch für die Diphtherieimmunisirung sind die aus den Beobachtungen an tetanusimmunisirten Thieren abgeleiteten Grundsätze maassgebend gefunden worden.

Diese Grundsätze lassen sich nach dem gegenwärtigen Stande meiner Kenntniss hierüber in folgender Weise zusammenfassen.

Bei der Anwendung von gifthaltigen Culturflüssigkeiten zum Zweck der Immunisirung ist der Immunisirungseffect abhängig:

I. von den Reactionen, welche das Gift erzeugt,

II. von der absoluten Menge des Giftes.

ad I. 1) Bei gegebener Culturflüssigkeit mit constantem Giftwerth ist die Dosirung derselben durchaus nach der individuellen Empfänglichkeit des zu immunisirenden Individuums für das Gift zu bemessen. Eine immunisirende Wirkung durch dasselbe tritt dabei nur in dem Falle ein, wenn durch das Gift Reactionen ausgelöst werden.

2) Unter sonst gleichen Bedingungen ist der infolge der Einzelreaction schliesslich resultirende Immunisirungseffect um so grösser, je kräftiger dieselbe gewesen war.

3) Dagegen erfolgt der Eintritt der Immunität um so später, je stärker die Reaction gewesen war, und der Immunisirungserfolg kann gänzlich vereitelt werden, wenn infolge von zu heftiger Reaction der Tod eintritt, oder wenn die als Krankheit sich äussernde Reaction in Siechthum übergeht.

4) Die am meisten gefahrlose und sicherste Art der Immunisirung wird erreicht durch Erzeugung von Reactionen nach dem Typus mässig starker Tuberkulinreactionen bei R. Koch's Behandlung der Tuberkulose des Menschen. Diese Reactionen lassen ausser einer schnell vorübergehenden Temperatursteigerung keinerlei Krankheitserscheinungen erkennen.

ad II. 1) Obwohl wir noch nicht wissen, ob das für die Immunisirung in Frage kommende Gift überhaupt ein chemisch definirbarer und wägbarer Stoff ist, so können wir doch bis zu einem gewissen Grade dasselbe schon jetzt zahlenmässig durch seine Wirkung auf bestimmte Thiere umgrenzen.

2) Sowohl das Diphtheriegift wie das Tetanusgift erfahren durch höhere Temperatur und durch chemische Agentien verschiedenster Art eine willkürlich zu dosirende Abschwächung, von der es noch nicht feststeht, ob dabei das Gift in seiner specifischen Wirkung qualitativ verändert wird, die aber dadurch zum Ausdruck gebracht werden kann, dass man erst durch höhere Dosen die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann.

3) Mit einer Culturflüssigkeit, deren tödtliche Minimaldosis für die zur Bestimmung des Giftwerthes gewählte Thierspecies bekannt ist, lassen sich die zur schnellen und gefahrlosen Immunisirung geeigneten Reactionen um so besser erzielen, je grösser die Dosis ist, mit Hilfe deren man die Einzelreaction auslöst. Aus diesem Grunde ist es zwekmässig, bei Thieren, die für die Giftwirkung der in Frage kommenden Cultur-

flüssigkeit sehr empfänglich sind, was an der geringen Höhe der tödtlichen Minimaldosis erkannt werden kann, zur Erreichung einer gefahrlosen und schnellen Immunisirung die Abschwächungsmethode zu wählen, während man bei weniger empfänglichen Individuen die gleiche Culturflüssigkeit in unverändertem, vollgiftigem bezw. vollvirulentem Zustande anwenden kann.

4) Auch ursprünglich sehr empfängliche Individuen werden für die Behandlung mit unverändert giftiger Culturflüssigkeit geeignet, wenn man sie mittelst der Abschwächungsmethode weniger empfänglich gemacht hat.

VIII.

Das Diphtherieheilserum und seine Eigenschaften.

Detaillirte Angaben über die Eigenschaften des Diphtherieheilserums sind bisher nur an zwei Stellen gemacht worden; zuerst in der Arbeit *„Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtherie"* von *Behring* und *Wernicke* (Zeitschr. f. Hyg. (1892) Bd. XI, S. 10—44) und dann neuerdings in einem *Vortrage von Wernicke,* dessen wesentlichster Inhalt in den Verhandlungen der *Physiologischen Gesellschaft* zu Berlin (No. 6 u. 7 10./2. 93, S. 5 ff.) abgedruckt ist.

In meiner gemeinschaftlich mit *Wernicke* publicirten Arbeit (l. c. S. 18 ff.) sind eine Reihe von wichtigeren Merkmalen des Diphtherieheilserums genauer erörtert worden.

Als solche führe ich hier an:

Erstens: Durch einen Carbolsäurezusatz zum Serum bis zu einem Gehalt von 0,5 % lassen sich die Heilkörper in demselben gut conserviren (S. 18).

Zweitens: Die Wirkungsweise des Heilserums ist keine solche, wie ich sie für die immunitätverleihende Action der Bacterienproducte supponire; diese ist nach meiner Auffassung eine fermentähnliche in dem Sinne, *„dass sie nur den Anstoss zu gewissen Veränderungen im behandelten Organismus liefert, die dann ihrerseits*

erst die Immunität bedingen" (S. 18); „*durch die Serumzufuhr dagegen geben wir einem Thiere ein anderes Blut und damit gewisse Eigenschaften und Fähigkeiten desjenigen Individuums, von welchem das Serum gewonnen ist. Dementsprechend kommen wir nicht mit einfachen Blutimpfungen aus, sondern wir müssen ausgerechnete Serummengen transfundiren*" (S 18).

Drittens: Die Hauptmenge der heilbringenden Substanz, welche im Blute immunisirter Thiere enthalten ist, wird in dem bei der Blutgerinnung ausgeschiedenen Serum wieder gewonnen (S. 19).

Viertens: „Zur Erreichung von Heileffecten braucht man grössere Mengen Serum als für die Immunisirung; und zwar sind die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinficirten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so grösser, je später nach der Infection die Behandlung eingeleitet wird. „*Bei solchen Infectionen, an welchen Meerschweinchen nach 3 bis 4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infection das 1½ bis 2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisirung ausgereicht hatte, wenn das Serum vor der Infection eingespritzt wurde; 8 Stunden nach der Infection mussten wir das 3fache nehmen; und wenn wir erst nach 24 bis 36 Stunden die Behandlung begannen, so mussten wir bis zum 8fachen steigen*" (l. c. S. 19).

Die hier berührten Verhältnisse sind es hauptsächlich, welche in *Wernicke*'s Vortrag in der Berliner physiologischen Gesellschaft vom 3./II. 93 noch präciser auseinandergesetzt und an der Wirkung eines von *Hunden* gewonnenen Diphtherieheilserums auf Meerschweine demonstrirt wurden. In den Verhandlungen der phys. Ges. (l. c. S. 6) drückt sich *Wernicke* in folgender Weise hierüber aus: „Je immuner die Hunde gegen Diphtherieinfection wurden, desto stärker immunisirende und heilende Eigenschaften entfaltete ihr Blutserum.

Bei so starken Diphtherieinfectionen, dass Controlthiere in 36 bis 48 Stunden sterben, wurden Meerschweinchen durch Seruminjectionen von 1 : 5000 bis 1 : 10 000 (auf das Körpergewicht der Thiere berechnet) noch gerettet, wenn man ihnen das Heilserum 1/4 Stunde nach der Infection einspritzte. Bei 8 Stunden nach der Infection in Behandlung genommenen Thieren hatten Serummengen von 1 : 500 noch heilenden Einfluss; aber auch Meerschweine, die erst 24 Stunden nach der Infection, während sie schon sehr schwere locale und allgemeine Krankheitserscheinungen zeigten, mit Serum behandelt wurden, konnten durch Injectionen grösserer Dosen, wie 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300, ja 1 : 500, sicher gerettet werden."

Die Multipla des Serumbedarfs sind nach diesen Angaben *Wernicke*'s etwas grösser, als die aus unserer gemeinsamen Arbeit oben citirten Zahlen; es erklärt sich das daraus, dass dort die Behandlung von Thieren berichtet wird, welche mit der *einfachen* tödtlichen Minimaldosis einer Diphtheriebouilloncultur inficirt waren, an der sie erst nach ca. 4 Tagen zu Grunde gehen, während in *Wernicke*'s neueren Versuchen die Infection viel stärker gewählt wurde. Wie sehr aber durch diese Differenz der Serumbedarf zur Heilung einer Infectionskrankheit beeinflusst werden kann, das habe ich in einer besonderen Arbeit in Gemeinschaft mit Dr. *Knorr* („Ueber den Immunisirungswerth und Heilwerth des Tetanusheilserums bei weissen Mäusen", Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. K., Bd. XIII (1893) S. 407 ff.) für den *Tetanus* zu zeigen versucht.

Eine Vergleichung der diesbezüglichen Versuchsergebnisse beweist übrigens, dass trotz aller principiellen Analogien und trotz *qualitativer* Gleichheit doch *quantitativ* sich überaus grosse Unterschiede erkennen lassen, wenn man das Verhältniss der zur *Immunisirung gesunder* und zur *Heilung kranker Individuen* erforder-

lichen Serumquantität genauer untersucht. *Zur Heilung von tetanuskranken Individuen in vorgeschrittenem Stadium braucht man schliesslich millionenmal mehr Heilserum als zur Immunisirung gesunder; während die Heilung diphtheriekranker Thiere, selbst wenn sie schon Pleuraexsudat haben und wenn ihre Athmung sehr erheblich erschwert ist, nur ein mässiges Multiplum der zu ihrer Immunisirung ausreichenden Dosis erfordert. Selbst wenn wir die grösste von Wernicke für die Heilung benutzte Serumquantität für die Berechnung zu Grunde legen (1 : 100), so beträgt dieselbe doch immer nur das 100fache der immunisirenden Dosis.*

Es ist ohne Weiteres verständlich, wie durch diesen Umstand die Diphtherieheilung auch in weiter vorgeschrittenen Krankheitsstadien günstigere Chancen darbietet als die Tetanusheilung.

Fünftens: Bezüglich der differenten Applicationsweise des Serums erwies sich die intraperitoneale Injection desselben etwas wirksamer als die subcutane, jedoch nicht in dem Grade, dass man deswegen die bequemere und weniger gefährliche letztere Art der Injection durch die erstere zu ersetzen einen Anlass sehen müsste (l. c. S. 20).

Wernicke und ich haben (l. c. S. 37 ff.) auch darüber Auskunft gegeben, wie wir vorzugehen beabsichtigten, um die allgemeinere Einführung des Diphtherieheilserums in der Behandlung der Diphtherie vorzubereiten. Wir sagten in unserer Arbeit:

„Wir untersuchen von Zeit zu Zeit das Serum des Blutes der immunisirten Thiere auf seine immunisirende und heilende Leistungsfähigkeit.

Finden wir schliesslich dieselbe so gross, dass wir damit eclatante therapeutische Resultate bekommen können, dann suchen wir uns von den Eigenschaften und Fähigkeiten dieses Diphtheriemittels genauere Kenntniss zu verschaffen.

Der Endzweck unserer Versuche bleibt immer der, das Mittel in solcher Menge und Wirksamkeit zu gewinnen, dass damit auch beim Menschen die Diphtherie behandelt werden kann.

Man erkennt ohne Weiteres, dass für den einwandsfreien Beweis unserer Behauptung, „jetzt so weit zu sein, dass an die Verwerthung unseres Diphtherieheilmittels auch beim Menschen gedacht werden könne," es genügt, wenn wir unser Mittel in applicabler Form fertig solchen Personen behufs eigener Prüfung in die Hand geben, die ein sachverständiges Urtheil über die hierher gehörigen Fragen haben.

Wenn dann zunächst bei Versuchsthieren bestätigt wird, dass dieses Mittel in der That ein specifisches Diphtherieheilmittel ist, welches von der Blutbahn aus überall im Körper die krankmachenden Wirkungen der Diphtheriebacillen aufhebt, wenn dann weiter bestätigt wird, dass dasselbe für das behandelte Individuum absolut unschädlich ist, dann haben wir zum Beweise jener Behauptung Alles beigebracht, was billigerweise verlangt werden kann; und es ist sachlich dabei ganz gleichgültig, wie wir zu unserem Heilmittel gekommen sind.

Man hört jetzt oft die Forderung erheben, dass bei Neueinführung eines Heilmittels dessen Zusammensetzung genau bekannt sein müsse, ja womöglich „dasselbe müsse rein dargestellt sein".

Nun, wir wissen selber noch gar nichts Genaues über die chemische Natur der im Blute wirksamen Heilkörper; und nur soweit sind wir darüber orientirt, dass wir selbst auf eine sogenannte „Reindarstellung" verzichten.

Gleichwohl, wenn wir so weit gekommen sein werden, dass, auf das Körpergewicht eines Kindes berechnet, eine Einspritzung von wenigen Cubikcentimetern einer im Uebrigen indifferenten Flüssigkeit sichere Heilwirkung gegenüber einer sonst absolut tödtlichen Diph-

therieinfection zu Stande bringt, — dann haben wir keine Sorge darum, dass das Mittel auch beim Menschen angewendet werden wird, auch wenn es nicht in seiner Zusammensetzung genau bekannt und nicht rein dargestellt ist, ja selbst wenn über seine Herkunft gar nichts bekannt wäre.

Soweit sind wir jetzt noch nicht; die grösste Wirkung, welche wir mit den bis jetzt untersuchten Serumsorten erzielt haben, ist die Heilwirkung des Serums von einigen Meerschweinchen mit 1 : 1000 bei sofort nach der Infection eintretender Behandlung und 1 : 400 nach dem Auftreten deutlicher und allgemeiner Erkrankung.

Wenn wir nun unter Berücksichtigung der Thatsache, dass der Mensch nicht in gleichem Grade wie die Meerschweinchen als diphtherieempfänglich angesehen werden kann, und dass die Infection in der Regel nicht so stark ist, wie wir sie künstlich machen, voraussetzen dürfen, dass die Heilung des Menschen leichter gelingen wird, als die der Versuchsthiere, so kommen wir doch noch zu recht erheblichen Zahlen für die Serummenge, die voraussichtlich zur Heilung eines schwer diphtheriekranken Kindes nothwendig ist.

Bei Zugrundelegung der Zahl 1 : 400 würden wir für ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg noch 50 ccm Heilserum gleich am Anfang verbrauchen müssen und zur Weiterbehandlung dann wahrscheinlich noch ebensoviel.

Wir möchten noch besonders hervorheben, dass Niemand mit Sicherheit voraussagen kann, ob die Diphtherie des Menschen leichter oder schwerer durch unser Mittel zu heilen ist, als die der Versuchsthiere; wir müssen aber mit der ungünstigeren Möglichkeit rechnen und uns auch auf den Fall gefasst machen, dass nicht gleich die ersten Heilversuche unzweideutig positiv ausfallen.

Unter diesen Umständen und aus dem weiteren Grunde, weil wir selbst darauf verzichten, orientirende Vorversuche am Menschen zu machen, halten wir es für zweckmässig, demjenigen, der mit unserem Diphtherieheilmittel solche Versuche anstellen will, nicht bloss an Thieren die vollkommene Unschädlichkeit desselben zu demonstriren, sondern auch ihm ein selbstständiges Urtheil darüber zu verschaffen, dass die therapeutische Leistungsfähigkeit unseres Mittels einer noch nicht abzusehenden Steigerung fähig ist."

In dem hier dargelegten Sinne sind wir im Laufe der beiden letzten Jahre ununterbrochen thätig gewesen, und gegenwärtig können wir sagen, dass das Ziel, welches wir uns gesteckt haben, erreicht ist.

Wernicke und ich haben in dieser Zeit aus äusseren Gründen bis zu gewissem Grade eine Arbeitstheilung vorgenommen.

Das Ziel *„Diphtherieheilserum in solcher Menge und Wirksamkeit zu gewinnen, dass damit auch beim Menschen die Diphtherie behandelt werden kann"*, liess sich nur erreichen, wenn mit grossen Mitteln an vielen Schafen oder anderen blutliefernden Thieren die Immunisirungsarbeit ausgeführt wurde. Ich habe es mir angelegen sein lassen, diese Mittel von solchen Stellen zu beschaffen, deren Interesse für die Sache ich wachzurufen versuchte. Einen solchen Appell an die Mitbetheiligung weiterer Kreise liess ich zunächst ergehen am Schluss meiner Abhandlung „Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie" (*Behring,* Blutserumtherapie I., Thieme, Leipzig 1892) S. 17 u. 18.

„Wenn ich es unternommen habe, nicht bloss die bisherigen Leistungen auf dem Gebiete der Blutserumtherapie, sondern auch die Perspective zu schildern, welche die Resultate von Laboratoriumsarbeiten uns zu gewähren im Stande sind, so geschieht das hauptsächlich aus dem Grunde, weil ich die Erfahrung gemacht habe,

dass die Mittheilungen der experimentell-wissenschaftlichen Originalarbeiten in Fachzeitschriften nur einem kleinen Theile des ärztlichen Publicums zugänglich sind, während es doch wünschenswerth ist, dass vor der Uebertragung der durch Thierexperimente gewonnenen Ergebnisse auf den kranken Menschen die Principien und die Ziele der neuen Heilmethode in der Hauptsache *allgemein* bekannt werden.

Wie man aus meiner Schilderung erkennen kann, wachsen jetzt die Arbeiten aus dem Rahmen der eng begrenzten Laboratoriumsthätigkeit heraus.

So lange es sich darum handelte, die wissenschaftlichen *Vorarbeiten* für die Begründung der neuen Heilmethode auszuführen, konnte es der Sache nur förderlich sein, wenn von derselben nicht viel Geräusch gemacht und die öffentliche Discussion darüber möglichst vermieden wurde. Die Controlle der Arbeiten durch meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath *Koch,* sein Rath und seine Hülfe in allen Stadien derselben bot die beste Gewähr dafür, dass ich nicht gar zu sehr auf Abwegen mich verlor.

An der Uebertragung der wissenschaftlichen Resultate auf die ärztliche Praxis sind wir aber nicht wesentlich mehr interessirt, als alle anderen Aerzte und als die kranken und die krankheitbedrohten Menschen, denen die neuen Heilmittel zugute kommen sollen.

Es ist jetzt Sache der weiter betheiligten Kreise, dafür zu sorgen, dass die Arbeiten im Interesse der leidenden *Menschen* in ähnlicher Weise ermöglicht werden, wie das durch die thatkräftige Unterstützung des landwirthschaftlichen Ministeriums im Interesse landwirthschaftlich werthvoller *Thiere* schon jetzt geschehen ist."

Dem Einwand aber, dass für eine solche Arbeit in grösserem Maassstabe, wie ich sie plante, die Zeit noch nicht gekommen sei, suchte ich zu begegnen durch folgende Ausführungen (l. c. S. 55 u. 56):

„Nun könnte man sagen: „Dann ist ja der Appell am Schluss des ersten Theils dieser Arbeit an weitere Kreise, die Inangriffnahme der Diphtherieimmunisirung von grossen Thieren in erweitertem Maassstabe zu ermöglichen, verfrüht. Zeigt erst, dass Ihr den Menschen sicher heilen könnt, dann kommt das Uebrige von selbst, dann werden auch die Mittel zu weiteren Arbeiten nicht fehlen.“

Bis zu einem gewissen Grade ist das richtig.

Ich glaube aber doch nicht unterlassen zu dürfen, auf die Consequenzen einer solchen Argumentation hinzuweisen.

Wie schon erwähnt, vergehen voraussichtlich auch später Jahre, ehe die Diphtherieimmunisirung ein und desselben Thieres uns ein solches Heilserum liefert, dessen Anwendung für praktische Zwecke allen unseren Anforderungen Genüge leistet.

Wenn nun mit dem Beginn der Inangriffnahme der Versuche im Grossen gewartet wird, bis *Wernicke* und *ich* sagen, jetzt können wir die Diphtherie des Menschen ganz sicher heilen (da wir vorsichtige Leute sind, kann das noch recht lange dauern); 100 und mehr hintereinander geheilte Fälle liefern den Beweis dafür, — dann stehen wir vor der Situation, dass wir wissen, es *giebt* ein specifisches Heilmittel gegen die Diphtherie des Menschen, wir *haben* es bloss nicht und können es auch im günstigsten Fall — unsere dauernde Arbeitsfähigkeit und Arbeitsfreudigkeit vorausgesetzt — erst in einigen Jahren bekommen. Da fragt es sich denn doch, ob es nicht besser ist, jetzt schon anzufangen.“

Dankbar muss ich anerkennen, dass meine Worte nicht ungehört verhallt sind.

Von den verschiedensten Seiten habe ich bei meinen weiteren Bestrebungen wirksame Unterstützung gefunden.

Vor Allen aber sind es der Herr Generalstabsarzt der Armee, Excellenz *von Coler,* der Geh. Med.-Rath Prof. *R. Koch* und der Geh. Oberregierungsrath Dr. *Althoff,* die ich zu nennen habe, wenn ich auch auf den äusseren Erfolg meiner Thätigkeit in der Herstellung von Diphtherieheilserum mit Befriedigung zurückblicken kann.

Ferner haben mich meine Mitarbeiter bei der Diphtherie, Herr Stabsarzt Dr. *Wernicke* und San.-Rath und Hofarzt Dr. *O. Boer,* auch bei den Arbeiten, welche auf die *Diphtherieheilserumgewinnung im Grossen* gerichtet sind, unentwegt unterstützt.

Endlich verdanke ich es der materiellen Unterstützung der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius & Brüning,* dass ich unter bequemen Arbeitsbedingungen die Serumgewinnung an einem grossen Thiermaterial ausführen konnte. Zum Theil in *Berlin,* in der Nähe des Instituts für Infectionskrankheiten, zum Theil in *Höchst a. M.,* sind Stallungen eingerichtet worden, welche für meine Zwecke vorzüglich geeignet sind; in denselben finden vorläufig ca. 60 Schafe und mehrere Pferde Unterkunft, und die Wartung, Beobachtung und Behandlung dieser Thiere hat sich in solcher Weise einrichten lassen, dass meine eigene Arbeitsleistung dabei nicht übermässig gross ist.

In letzter Zeit habe ich eine Berechnung versucht, was mit dem jetzt zur Verfügung stehenden Diphtherieheilserum event. geleistet werden kann. Ich legte bei dieser Berechnung die Schlussfolgerungen zu Grunde, welche ich aus der Behandlung von ca. 80 diphtheriekranken Kindern mit Heilserum (in verschiedenen Kliniken) [1]) gezogen habe, die allerdings aber vorläufig nur für mich selbst überzeugende Kraft haben. Danach ist der Immunisirungsprocess bei 30 Schafen soweit

[1]) Ueber die Einzelbeobachtungen wird erst in späterer Zeit berichtet werden.

vorgeschritten, dass dieselben mir brauchbares Heilserum liefern. Die Leistungsfähigkeit desselben ist bei verschiedener Provenienz verschieden und nicht überall genau berechnet. Bei mehreren Schafen ist sie so gross, dass nach meiner Berechnung und Erfahrung 0,5 ccm Serum für ein Jahr alte Kinder zur Immunisirung ausreichen, zur Heilung aber nicht sehr schwerer Fälle bei 3 bis 4 Jahre alten Kindern 10 bis 15 ccm. Nun liefert ein einzelnes Schaf, wenn nöthig, alle 4 Wochen eine Serumquantität von mindestens 50 ccm, ohne dass es dadurch irgendwie geschädigt wird. *Rechne ich den Serumertrag pro Jahr auf rund 2½ Liter, so kann also von 1 Schaf pro Jahr die zur Immunisirung von 5000 Kindern erforderliche Serummenge gewonnen werden.* Eben dieselbe Menge würde nach vorstehender Berechnung zur Heilung von ca. 200 Kindern ausreichen, wenn die Behandlung derselben alsbald nach festgestellter Diagnose vorgenommen wird.

Ich benutze diese Stelle noch, um die Gründe anzuführen, aus welchen ich es vorziehe, erst dann das Serum zu Heilversuchen beim Menschen abzugeben (ohne dass ich mir die Bestimmung über die Art der Anwendung und über den Ort der Publication der Resultate vorbehalte), wenn die specifische Heilwirkung klinischerseits, unter meiner Mitbeobachtung, ganz einwandsfrei festgestellt ist. Diese Gründe sind zu suchen in den Erfahrungen, welche ich bei der Abgabe von Tetanusheilserum gemacht habe: Trotzdem ich mich bemühte, so verständlich, wie irgend möglich, auseinanderzusetzen, („Das Tetanusheilserum und seine Anwendung auf den tetanuskranken Menschen", *Behring,* Blutserumtherapie II, *Thieme,* Leipzig), dass mein bisher verabfolgtes Tetanusheilserum nur für die Anfangsstadien der Erkrankung ausreicht, haben doch manche Empfänger auf eigene Hand sich überzeugen wollen, ob noch kurz vor dem Tode, mit anderen Worten,

wenn nach ihrer Ansicht die Prognose *absolut* schlecht geworden ist, eine Heilwirkung eintritt; und wenn dann der Erfolg ausblieb, so bemängelten nicht bloss sie selbst die Heilkraft des Mittels überhaupt, sondern sie veranlassten auch ihre Umgebung zu einer Auffassung, die durchaus geeignet war, mein Mittel zu discreditiren; ich hatte dann alle Mühe, brieflich oder auf anderem Wege diese mir selbstverständlich unerwünschte Wirkung aufzuheben.

Aus diesem Grunde werde ich von jetzt ab nur dann Tetanusheilserum abgeben, wenn ich selbst oder Dr. Knorr die in Frage kommenden Fälle mitbeobachten, solange, bis wir auch mit kleineren Mengen bei subcutaner Injection schwere und vorgeschrittene Tetanusfälle sicher heilen können. Das Angebot der Serumabgabe durch Vermittelung von Herrn Meinhardt und Herrn Lautenschläger, welches in meiner Blutserumtherapie II, S. 81 ff. enthalten ist, wird demnach hierdurch aufgehoben, und zunächst wird überhaupt nur innerhalb von Berlin von Dr. Knorr (Institut für Infectionskrankheiten, Charitéstr. 1) *Tetanusheilserum, welches von mir geprüft ist, zu bekommen sein. Für Militärärzte in Garnisonlazarethen wird Tetanusheilserum von Herrn Stabsarzt Wernicke, Klosterstr. 36 abgegeben.*

Auch die Gründe, aus welchen ich bisher über Diphtherieheilungsversuche an Menschen nichts habe verlauten lassen, trotzdem dieselben an verschiedenen Orten schon seit einem Jahre ausgeführt werden, sind auf meine Erfahrung beim Tetanus zurückzuführen.

Wenn man sich eine Vorstellung davon zu machen sucht, wie es anzufangen ist, um ein Urtheil zu bekommen, ob die Heilkraft des Diphtherie- oder Tetanusheilserums schon gross genug ist, um damit in die Oeffentlichkeit treten zu können, dann sollte man glauben,

dass nichts einleuchtender wäre als die Nothwendigkeit, sowohl solche Dosirung zu versuchen, welche unterhalb der heilenden bleibt, als diejenige, welche ein Multiplum derselben darstellt; denn unter der Voraussetzung, dass für eine bestimmte Kategorie von Krankheitsfällen das Serum überhaupt specifisch heilend und lebensrettend wirkt, wollen wir zwar eine *ausreichende* Dosirung haben, wir wollen aber das Mittel auch nicht *verschwenden.* Da macht man's dann wie der Artillerist, wenn er sich auf ein Ziel einschiesst; zuerst geht man darüber weg, dann schiesst man zu kurz, und zuletzt stellt man die Richtung des Geschützes so ein, dass dieselbe ziemlich genau auf das Ziel gerichtet ist. Der Vergleich hinkt zwar etwas; unser Ziel, die Krankheit zu heilen, erreichen wir auch, wenn wir die Dosis grösser nehmen als nothwendig; *worauf ich aber hinaus will, ist die Kenntniss der heilenden Minimaldosis, und diese kann nicht erlangt werden, ohne dass probeweise man absichtlich unter der heilenden Dosis bleibt;* es sind demnach bei demVersuch, die richtige Dosirung herauszubekommen, eo ipso Misserfolge in der Behandlung nothwendig, und es wäre ganz verfehlt, danach den Werth oder Unwerth des Mittels aus solchen *Vorversuchen* abmessen zu wollen; da ich gleichwohl aber ein Verständniss hierfür bei meinen Erfahrungen über den Tetanus nicht gefunden habe, so theile ich die Vorversuche bei der Diphtherie überhaupt nicht mit, bevor sich nicht für mich aus denselben diejenige Dosirung ergeben hat, welche ohne Serumverschwendung zur Heilung ausreicht. Nachdem diejenigen Herren Kliniker, welche im Einverständniss mit mir die Diphtherieheilversuche vornehmen, von der Unschädlichkeit des Diphtherieheilserums einerseits, von seinem Nutzen andererseits sich überzeugt haben, wird es nicht schwer sein, an Hunderten von Fällen schliesslich zu einem gesicherten Urtheil zu kommen.

Zum Schluss dieses Capitels habe ich noch einer praktisch wichtigen Frage zu gedenken, die gleichfalls schon in der oben citirten Arbeit von *Wernicke* und mir berührt ist, der Frage nach der *Dauer der durch das Diphtherieheilserum übertragenen Immunität.* Wir sagten dort (S. 9): „Was die Dauer der Immunität betrifft, wenn Meerschweinchen bloss Serum bekommen haben und keine nachfolgenden Diphtherieinfectionen erlitten hatten, so können wir darüber noch nichts Endgiltiges aussagen. Mindestens einige Wochen dauert in diesem Falle die Immunität an.“ Diesen Worten kann gegenwärtig hinzugefügt werden, dass die Dauer der Immunität abhängig ist von der Menge der incorporirten Heilsubstanz. Je grösser dieselbe ist, für um so längere Zeit kann man das behandelte Individuum immun machen.

Bei der weitgehenden Analogie zwischen den Heilkörpern für die Diphtherie und für andere Infectionskrankheiten trage ich kein Bedenken, hier auch die Erfahrungen zu verwerthen, welche für den Tetanus und für die Hundswuth beweisen, dass die Dauer der Immunität über das Individualleben hinaus auf die Descendenten sich erstrecken kann. Es sind dabei die Untersuchungen von *Ehrlich* zu berücksichtigen, welche die Vererbung der Tetanusimmunität *von der Mutter* auf die Nachkommen unter gewissen Bedingungen ergeben haben, und die Untersuchungen von *Tizzoni* und seiner Mitarbeiter, aus welchen hervorgeht, dass sowohl bei der Hundswuth, wie beim Tetanus die erworbene Immunität *vom Vater* auf die Descendenten vererbt werden kann.

Bezüglich der Tragweite namentlich der Resultate *Tizzoni*'s schliesse ich mich durchaus der Auffassung des letzteren an, welcher er in seinen Mittheilungen vom December 1892 („Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind“, Central-

blatt für Bacteriologie und Parasitenkunde 1893, No. 3) Ausdruck gegeben hat. *In der That, die Thatsache der germinalen Vererbung eines Krankheitsschutzes ist ein weiterer Ansporn, die Immunisirungsarbeiten zum Wohle der Menschheit mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln fortzusetzen.*

Schlusswort zum geschichtlichen Theil.

Wenn wir zurücksehen auf die Thatsachen und Probleme in der Krankheitslehre der Diphtherie, die bisher erörtert worden sind, so lässt sich erkennen, wie dieselben in innigem Zusammenhang stehen mit denen der Krankheitslehre überhaupt.

Die Diphtherie zeigt vieles Bemerkenswerthe in der Art ihres *epidemischen* und *endemischen* Auftretens. Das Entstehen und Vergehen der Epidemien; ihr Charakter in Bezug anf den Procentsatz der befallenen Individuen und in Bezug auf die grössere oder geringere Mortalität derselben; die in verschiedenen Epidemien, Ländern, Zeiten und bei verschiedenen Racen und Lebensaltern zu Tage tretenden Differenzen im Krankheitsbilde und in den Morbiditäts- und Mortalitätsziffern bieten noch immer eine unerschöpfliche Fundgrube für die epidemiologische Forschung; aber die Errungenschaften der genialen Arbeiten *Bretonneau's* auf diesem Gebiete sind nicht der Diphtherie allein zugute gekommen, sondern haben anregend und klärend gewirkt auf die Auffassungsweise auch aller anderen Infectionskrankheiten.

Die Lehre von der *Contagiosität,* die für die Diphtherie von *Bretonneau* fest begründet wurde, und die in seinem offenen Briefe einen so überzeugenden Ausdruck gefunden hat, kann fast mit denselben Worten auf die Cholera übertragen werden; sie zeigt aber auch,

wenn wir uns in dieselbe vertiefen, wie sehr man sich hüten muss, mit Schlagworten und Gemeinplätzen *alle* Infectionskrankheiten nach demselben Schema rücksichtlich ihrer Verbreitungsweise zu beurtheilen. Die Unterschiede sind da so gross, dass man fast einen vollständigen Gegensatz herausfinden kann, wenn man *die acuten Exantheme* damit vergleicht. Bei einer solchen Gegenüberstellung wird es verständlich, wie man zu einer Eintheilung der Infectionskrankheiten in *contagiöse* und *miasmatische* kommen konnte. Auf der einen Seite die Diphtherie, die Syphilis, die Pocken; auf der anderen Scharlach, Masern, Flecktyphus.

Wie unzulänglich aber solche Unterscheidungen sind, das zeigte sich schon früher darin, dass man sich zur Aufstellung einer Gruppe von contagiös-miasmatischen Krankheiten genöthigt sah; und seit von *R. Koch* eine Reihe von Krankheiten als Infectionen erkannt sind, deren *specifisch infectiösen Charakter* noch jetzt manche Leute in Frage stellen möchten, die Cholera, die Tuberkulose, die Pneumonie, der Tetanus, der Abdominaltyphus, da ist es bloss noch ein *Streit um Worte, ob man eine Krankheit, welche durch belebte und vermehrungsfähige Parasiten übertragen werden kann, deswegen als contagiös oder nicht contagiös bezeichnen will, weil der Krankheitskeim leichter oder schwerer haften bleibt.*

Der die Diphtherie erzeugende Bacillus haftet im Allgemeinen ziemlich leicht, insbesondere bei jugendlichen Individuen und zumal in Zeiten, in welchen erfahrungsgemäss die zur Aufnahme der Bacillen befähigten Schleimhäute unter dem *Einfluss atmosphärischer Verhältnisse* stehen, welche Reizzustände derselben bedingen. Aber wie bei allen Infectionskrankheiten gehört zum Entstehen von Diphtherieepidemien ausser dem *specifischen Krankheitserreger* und ausser einer durch Witterungseinflüsse und andere Verhältnisse bedingten *Dis-*

ponirung der Schleimhäute nach manches andere. Unter sonst gleichen Bedingungen wird das Umsichgreifen der Diphtherie um so leichter erfolgen, je *virulenter* die in einer Gegend, in einem Hause oder in einem bestimmten Zimmer deponirten Krankheitskeime sind. Es wird aber weniger leicht stattfinden, je mehr Individuen durch das *Ueberstehen der Krankheit* vor weiteren Infectionen geschützt sind.

In dieser Richtung sind freilich die statistischen Erhebungen noch nicht ausreichend, um auch den bisherigen Zweiflern an der *Schutzkraft der einmaligen Erkrankung* zu beweisen, dass eine solche besteht. Aber ich habe in der ganzen Litteratur keinen nennenswerthen Autor gefunden, welcher nicht mindestens zugesteht, dass eine mehrmalige Infection zu den Ausnahmen gehört; und die wenigen beglaubigten Angaben darüber sind ausserdem noch einer verschiedenen Deutung fähig; so werden von *Millet* aus *Tours,* einem Schüler *Bretonneau*'s, in dessen Preisarbeit vom Jahre 1863 („Traité de la diphtherie" [ouvrage couronné par la société des sciences de Bruxelles] Paris bei F. Savy) die oft citirten Fälle von mehrmaliger Tracheotomie bei denselben Individuen als *Recidive* gedeutet, nicht als *Neuinfectionen,* und ich möchte glauben, mit vollem Recht, wenn ich meine Erfahrungen in den Thierexperimenten berücksichtige. Dass Recidive bei der Diphtherie vorkommen, ebensogut wie bei der Syphilis, ohne dass man deswegen an der Schutzkraft des einmaligen Ueberstehens der letzteren zweifelt, ist ganz sicher; nur nehmen dann dieselben noch viel häufiger als bei der Syphilis *besondere Krankheitsformen* an. Sie documentiren sich als Lähmungen und Kachexien; ob aber solche Erkrankungen, die der *primären Diphtherie* gleichen, als Recidive aufzufassen sind oder nicht, das lässt sich hier nicht so leicht feststellen, wie bei der Syphilis, beim Typhus, bei der Malaria.

Wie lange die Schutzkraft andauert, darüber wissen wir noch weniger Sicheres. Von grossem Interesse war es mir bei *Millet* davon zu lesen, dass man in *Tours*, wo *Bretonneau*'s Wirksamkeit naturgemäss die Augen für die epidemiologische Beobachtung geschärft hatte, sogar über das Individualleben hinaus für die Descendenten eine solche nicht ausschloss. Seite 258 (l. c.) sagt er: „A Tours, on dit que le croup suit le sang." Allerdings wird, wie der Krankheitsschutz, auch die *vermehrte Krankheitsdisposition* „im Blute" liegen; für die hier angeregte Frage nach den Bedingungen des Zustandekommens von Diphtherieepidemien werden wir dadurch aber nur noch mehr darin bestärkt werden, auch *die Heredität* als einen wirksamen Factor in Rechnung zu ziehen.

Wir sehen, es sind das die gleichen Probleme, die uns bei anderen verderblichen Krankheiten des Menschengeschlechts beschäftigen.

Mehr als je hat aber in neuerer Zeit die medicinische Forschung bewiesen, wie man aus der Klarlegung des Krankheitswesens *einer* Krankheit reichen Gewinn ziehen kann auch für das Verständniss vieler anderer.

Nachdem für die Diphtherie auf's strengste bewiesen ist, wie bei ätiologischer Einheit ein fast in's Ungemessene gehender *Polymorphismus ihrer Erscheinungsformen*[1]) bestehen kann, können wir mit gutem Muth auch an die Aufgabe herangehen, das vielgestaltige Bild der Streptococcenkrankheiten einheitlich zu betrachten, und welchen praktischen Werth eine solche Betrachtungsweise für die Verhütung und Heilung der Infectionen zur Folge haben kann, das können wir so recht erkennen, wenn wir die Tragweite berücksichtigen, welche *die auf dem Boden der ätiologischen Einheit*

[1]) Dieser Polymorphismus geht jedoch nicht so weit, wie ein Kliniker der Jetztzeit annimmt, der sogar eine *Diphtherie mit Tetanussymptomen* für möglich hält.

erwachsene Lehre von der Specificität des krankheitserzeugenden Diphtheriegiftes bekommen hat.

Es dürfte in der Geschichte der Medicin noch nicht dagewesen sein, dass in dem kurzen Zeitraum von wenigen Jahren sich eine so totale Umwälzung in der Krankheitslehre vollzogen hat, wie wir sie erlebten. Man lese *Hufeland*'s und *Schönlein*'s oder auch *Virchow*'s Darstellung solcher Krankheiten, die wir jetzt als tuberculöse, pneumonische, diphtherische u. s. w. bezeichnen, und vergleiche damit, was seit *R. Koch*'s Eintreten in die medicinische Forschung daraus geworden ist. Man vergegenwärtige sich den gegenwärtigen Stand unserer Kenntniss von der Natur der Krankheitsgifte, seitdem vor vier Jahren das Diphtheriegift entdeckt ist, und erinnere sich dabei an die vorher an die Herstellung der sogenannten Ptomaïne geknüpften Hoffnungen. Man berücksichtige die Thatsache, dass seit der Entdeckung von specifischen Krankheitsgiften es kaum noch eine Infection giebt, gegen welche man nicht willkürlich *unter Zuhülfenahme der Abschwächungsmethode Immunität* erzeugen kann, wo doch, nach den ersten Mittheilungen *Pasteur*'s darüber, auf Grund von epidemiologischen Erwägungen selbst die *Möglichkeit* der Schutzimpfung gegenüber der Mehrzahl der menschlichen Infectionskrankheiten in Abrede gestellt wurde. Man denke daran, dass noch vor wenigen Jahren auf medicinischen Congressen die versammelten Kliniker Europa's kategorisch erklärten, dass *die Entgiftung im lebenden Organismus* in Ewigkeit ein frommer Wunsch bleiben werde, und dass *das Auffinden specifischer Heilmittel* nie und nimmer in irgend wie beschaffenen Laboratorien erwartet werden könne, während jetzt selbst die hartnäckigsten medicinischen Pessimisten zum mindesten eine wohlwollend abwartende Stellung gegenüber der *Blutserumtherapie* für angezeigt halten: und man wird zugeben, dass es der Mühe werth ist, sich in das Stu-

dium *einer* Krankheit zu vertiefen. Denn in der That, diese Errungenschaften sind nicht das Verdienst der Encyclopädisten, die sich ein System zurecht machten, in welchem sie von allgemeinen Krankheitsbegriffen ausgehend die wissenschaftliche Medicin zu einer Sammlung von schönen Wortdefinitionen machten; sondern sie sind das Verdienst von Männern, die in einsamer Arbeit vom Kleinen und Kleinsten anfingen, und die sich nicht beirren liessen durch den Vorwurf, als ob sie bei ihren bacteriologischen Studien den Blick für's Grosse und Ganze verloren hätten. All' diese Errungenschaften sind schrittweise erworben worden in der Art, dass an einer kleinen Stelle zuerst Fuss gefasst und kein Schritt weiter gethan wurde, ehe nicht fester Boden für das weitere Vorschreiten gewonnen war.

Diese Art des Vorgehens garantirt auch den neuen Lehren Dauer und Bestand. Wohl ist es verständlich, wenn die in der speculativen und systematisirenden Methode der medicinischen Wissenschaft alt gewordenen verdienstvollen Forscher skeptisch bleiben. Wer nicht mitten in der neuen Arbeit drin steht, kann ja über die Zuverlässigkeit der durch dieselbe gewonnenen Resultate sich ein eigenes Urtheil nicht bilden.

Für die selbstthätig experimentell arbeitenden Mediciner ist es aber kein Zweifel mehr, dass diese Zuverlässigkeit eine ganz andere ist, in Bezug auf die Diagnose der Infectionskrankheiten sowohl, wie in Bezug auf ihre Heilung und Verhütung, als wie die, welche man früher durch die Statistik bekam. Wir werden die Statistik auch jetzt noch als ein werthvolles Mittel benutzen, um uns Auskunft zu verschaffen über die Häufigkeit der Diphtherie und anderer Krankheiten in verschiedenen Klimaten und Lebensaltern, über ihre Prognose und über den Werth von Abwehrmaassregeln und Heilmitteln; wir werden uns dabei aber immer bewusst bleiben der ausserordentlich zahlreichen und meist unvermeidbaren Fehlerquellen, welche den aus

der Statistik gezogenen *Schlussfolgerungen* anhaften. Der Boden, auf welchem wir fussen, wenn wir zum Zweck der Beantwortung wissenschaftlicher Fragen den Weg der Statistik beschreiten, ist eben ein so schwankender, dass man da nicht weit kommt. *Ganz anders verhält es sich mit den experimentell gewonnenen, in jedem Einzelfall ausnahmslos wie ein Naturgesetz sich wiederholenden Ergebnissen, die zur Kenntniss der Specificität der Krankheitserreger, der Specificität der Krankheitsgifte, der Specificität der Immunisirungsmittel und der Specificität der Heilkörper im Blute immunisirter Thiere geführt haben.* Mit diesen Dingen wird gerechnet werden müssen, solange es eine medicinische Forschung giebt.

Mehr noch als die Statistik muss die *Speculation* mit kritischem Auge betrachtet werden, wenn sie den Anspruch erhebt, auf unser medicinisches Handeln Einfluss zu gewinnen. *Die Krankheitstheorien* in der Medicin, die humoral-pathologische, die solidare und cellulare und alle ihre Unterarten und Abarten sind als speculative Constructionen von der Zeitmeinung und dem Stande unserer Kenntnisse abhängig; brauchbares Material enthalten sie alle, und jede von ihnen besitzt einen gewissen heuristischen Werth, den experimentell arbeitende Mediciner nicht hoch genug schätzen können; die Krankheitstheorien werden aber verderblich, wenn man sich ihnen nicht als *Kritiker* gegenüberstellt, sondern als *Dogmatiker.*

Im Uebrigen giebt es über jede wichtigere medicinische Thatsache ebenso viele Theorien, als selbstständig darüber nachdenkende Mediciner; und es wäre ein vergebliches Bemühen, wenn ich in dieser Geschichte der Diphtherie den Spuren für das *Entstehen der individuellen Auffassungsweise von dem Wesen der Krankheit, ihrer Heilung und ihrer Verhütung* ebenso würde nachgehen wollen, wie ich es in Bezug auf feststehende Thatsachen und wichtige Probleme gethan habe.

Namen-Register.

A.

Adamkiewicz 87 (Reaction auf die Indolgruppe).
Aetius 19.
Alayma 10 (Egyptisch. Geschwüre).
Albers 13 (Napoleons Crouppreis).
Althoff 191.
Aretaeus 4. 10. 12. 19. 104. 106.
Aronson 153 (Diphtherie-Immunisirung von Hunden).

B.

Bard, Samuel 39. (Hautdiphtherie) 48. (Diphtherische Lähmungen) 54.
Bartels 120 (Quecksilberbehandlung bei Diphtherie).
Behring 150. (— u. Kitasato) 153. (— u. Wernicke) 182. 183.
Bergmann, v. 97 (— u. Schmiedeberg — „Sepsin").
Billroth 97 (Putrider Eiter).
Blache 3. 4. 118. 133.
Blin 55 (— u. Chavanne, Diphtherie im Anschluss an operirte Urogenitalfisteln).
Boer 123. (Antiseptica) 148. 149. 153 (Diphtherie-Immunisirung).
Bohn 120 (Inunctionscur bei Diphtherie).
Bonac (Demoiselle de).
Bose 117 (Stimmbandlähmung in Folge von Nichtgebrauch).
Bouchard 125 (Zählmethode). 156. 159 (Vaccination). 160. 171. 172. 174 (produits bactériens vaccinantes) 178.
Bouchut 118 (tubage de la glotte).
Bourges 119 („La diphtherie").
Boussuge 55 (de la diphthéroide).
Brault 9.
Bretonneau 3. 4. 8. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 44. 48. 49. 52. 53. 54. 55. 57. 59. 72. 99. 100. 101. 102. 104. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 116. 118. 119. 122. 127. 132. 134. 135. 136. 197. 199. 200.
Brieger 84 (– und Fraenkel). 97. (Ptomaïne) 171. (— Kitasato u. Wassermann) 178.
Buchner 94 (Alexine).
Buhl 50 (Diphtherische Affection der peripherischen Nerven).

C.

Carnevale 19. 134.
Caron 111 (Tracheotomie).
Chamberland 155 (— Pasteur und Roux).

Champagny 58 (Napoleons Croupreis).
Charcot 50.
Charrin 156. 171 (Pyocyaneus-Immunisirung).
Chassaignac 113. 114. 116 (Tracheotomie).
Chaussier 59 (Arteficielle Erzeugung von Croup).
Chauveau 155 (Immunität, Vererbung derselben).
Chavanne 55 (— u. Blin).
Chenusson 30. 104 (Diphtherieepidemie).
Chomel 48. 54 (Hautdiphtherie).
Christmas-Dirking-Holmfeld 80. 92 (Jecquirity gift).
Cohn 67. 77.
v. Coler 191.
Corvisart 14.

D.

Deguise 130 (Tracheotomie).
Déjérine 50. 51 (Diphtherische Lähmung).
Dieffenbach 118 (cathéterisme laryngien).
Duclaux 85. 86. 91 (Eiweisskörper). 156 (Brief Pasteur's an —).

E.

Ehrlich 195 (Vererbung erworbener Immunität).

F.

Fränkel, A., 52 (Pneumoniebacillus).
Fränkel, C, 84. 147. 150 151. 154. 156. 171. 173.
Ferrichs 120 (Inunctionscur bei Diphtherie).
Friedländer 58 (Napoleon's Croupreis)

G.

Gadet de Gassicourt 50 (Diphtherische Herzlähmung).
Galen 12.
Gamaleïa 82. 84. 97 („Les poisons bactériens").
Gaucher 119 (Methodische Diphtheriebehandlung).
Gerhardt 28 (Maligne Angina). 31 Scorbutische Gangrän). 32. 34 (Scarlatinöse Angina). 53. 120. 121 (Kritik). 132. 133 (Contagiosität).
Ghisi 18. 19. 47. 48. 53.
Gombault 50 (Diphtherische Herzlähmung).
Gosselin 130 (Tracheotomie).
Grimaux 87 (Biuret-Reaction).
Günther 129 (Operationslehre).
Guersant 3. 39. 132.
Guimier 49 (Diphtherische Lähmung).
Guinochet 81 (Züchtung von Diphtheriebacillen im menschlichen Urin).
Gyoux 55 (Hautdiphtherie).

H.

Habermann 86 (— u. Hlasiwetz, Eiweisskörper).
Hallier 66. 67. 71. 77.
Hansemann 51.
Heine 133 (Tod an Diphtherie).
Henoch 34. 35. 40. 47. 49. 51. 52.
Hericourt 159. 160. 161 (u. Richet).
Herpin 14 (Tod an diphtherischer Lähmung).
Hippocrates 12. 138.
Hlasiwetz 86 (— u. Habermann).
Hochhaus 51 (Diphtherische Muskelentzündung).
Home 18. 19. 21. 111 (Croup).

Hortense 13. 14 (Königin, Gingivitis diphtheritica).
Hufeland 201.
Huguier 130 (Tracheotomie).
Hunter 41 (Immunität gegen Eiterungsprocesse).
Husson 7 (Secretär des Pockenimpfungs-Comité.

I (J).

Jenner 4. 154. 156.
Jobert de Lamballe 55 (Diphtherie bei Urogenitalfisteln).
Josephine 13 (Kaiserin, Tod an Croup).
Isambert 113.
Jurine 13. 111. 112 (Crouppreis).

K.

Kitasato 98. 150. 151. 152. 154. 171. 177.
Klebs 72. 73. 75 (Diphtheriebacillus).
Knorr 165. 170. 175. 176. 178. 184. 193.
Koch, Robert 37. 73. 76. 77. 78. 96. 97. 98. 134. 138. 147. 163. 169. 189. 191. 198. 201.
König 114. 115. 116. 128 (Tracheotomie).
Kolisko 34 (— u. Paltauff, scarlatinöse Angina).
Kühn 129 (Tracheotomie).

L.

Laënnec. 16. 21 (Tuberculose). 22. 58 (Napoleon's Crouppreis, Commission).
Lautenschläger 193.
Lewin, G. 120 (Inunctionscur bei Diphtherie). 127 (Literatur über Diphtherie).
Lichtheim 61 (Diphtherie - Aetiologie).
Löffler 34. 72. 73. 75. 76. 77. 80. 81. 84. 92. 98. 156. 157. 158.
Loiseau 118 (cathéterisme laryngien).
Löw 87 (Biuret-Reaction).
Loyatete 49 (Diphtherische Lähmung).
Lübbert 153 (Wasserstoffsuperoxydmethode).

M.

Maingault 48. 49 (Monographie über diphtherische Lähmungen).
Maisonneuve 114 („Tracheotom").
Malgaigne 117. 120 (Kritik des Werthes der Tracheotomie).
Mead 7 (Pockenerkrankung des Fötus ohne Erkrankung der Mutter).
Meinhardt 193.
Meister, Lucius & Brüning 191 (Farbwerke in Höchst a. M.).
Mercatus 19.
Meyer, P. 50 (Parenchymatöse Neuritis nach Diphtherie).
Millet 113. 199. 200 (Traité de la diphthérie).
Millon 86 (Eiweifsreaction).
Mohr 18 (Uebersetzung von Home's Crouparbeit).
Montague 155 (lady; Pockenimpfung).
Moore 15 (Motto zu Bretonneau's traité de la diphthérite).
Moreau 58 (Commission für Napoleon's Crouppreis).
Moynier 55 (Schüler Trousseau's).

N.

Napoleon 13 (Crouppreis).
Naegeli 67. 71. 77.
Nafse 90 (Fällungsreactionen für Eiweifskörper).

Nencki 97 (Ptomaïne).
Nola, Franciskus 16. 17. 18 („Bodentheorie" betreffend die Entstehung der Diphtherie).

O.

Oertel 61. 62. 64. 71. 72. 77 (Aetiologie der Diphtherie).
Orillard 49 (Taubheit und Sehstörungen nach Diphtherie).
Orth 44. 45 (Pathologisch-anatomische Begriffsbestimmung der Diphtherie).
Ozanam 49 (Diphtherische Lähmung).

P.

Paltauff 34 (— und Kolisko, Scharlach-Angina).
Panum 97 (Putrides Bacteriengift).
Pariset 58 (Croup-Commission).
Pasteur 79. 140. 154. 155. 156. 162. 201.
Pauly 117 (Granulations-Stenose nach der Tracheotomie).
v. Pettenkofer 135 (Contagiosität der Infectionskrankheiten).
Pfeiffer 73 (Influenzabacillus).
Proskauer 85 (— und Wassermann, Diphtheriegift).
Puységur 107. 116 (Elisabeth de; 3. Tracheotomie Bretonneau's).

R.

Ramon 11 (Tödtlich verlaufene Fälle von Diphtherie der Vulva).
Rhasez 6 (Teleologische Theorie betreffend die Entstehung der Pocken).
Richet 159. 160. 161 (— u. Héricourt).
Robert 55 (Wunddiphtherie).
Roger 171 (Pyocyaneus-Immunisirung).
Roux 46. 51. 79. 81. 82. 83. 84. 92. 98. 119. 155.

S.

Salmon 156 (— und Smith).
Salomonsen 80. 92 (— u. Dirckink-Holmfeld).
Schmiedeberg 97 (— u. Bergmann).
Schönlein 201.
Schütz 77. 170. 174 (Tetanus-Immunisirung).
Schützenberger 86 (Eiweiskörper).
Schweninger 62 (Oertel's Therapie der Circulationsstörungen).
Schwilgué 58 (Vorbericht für Napoleon's Crouppreis).
Scotti 47 (Diphtherische Lähmung).
Sedillot 49 (Diphther. Lähmung).
Selmi 97 (Ptomaïne).
Senator 45 („Synanche").
Sestier 129 (Tracheotomie-Statistik).
Smith 156 (— und Salmon).
Starr 39 (Seltene Primäraffectionen bei Diphtherie).
van Swieten 104 (Salzsäurebehandlung der diphtherischen Angina).

T.

Thirial 49 (Schüler Trousseau's).
Tissot 8 (Fäden mit Pockeneiter imprägnirt).
Tizzoni 195 (Germinale Vererbung der erworbenen Immunität).
Toussaint 155 (Chemische Stoffe mit immunisirender Wirkung im Milzbrandblut).
Trendelenburg 62. 69 (Diphtherie-Aetiologie). 117 (Stimmbandlähmung).
Trousseau 11. 49. 54. 55. 112. 114. 118.

V.

Valleix 113.
Virchow 32. 34. 35, 36 (Begriffsbestimmung der Diphtherie). 201.
Vulpian 50 (Anatomischer Befund bei diphtherischer Lähmung).

W.

Waldenburg 20 (Citat).
Wallach 85 (Eiweiss).
Washington 4 (Tod an Diphtherie).
Wassermann 85 (— u. Proskauer). 154. 171. 177 (— und Brieger und Kitasato).
Weber, O. 133.
Wernicke 151. 153. 174. 182. 183. 184. 185. 188. 190. 191. 195.

Y.

Yersin 46. 51. 79. 81. 82. 83. 84. 92. 98 (— und Roux).

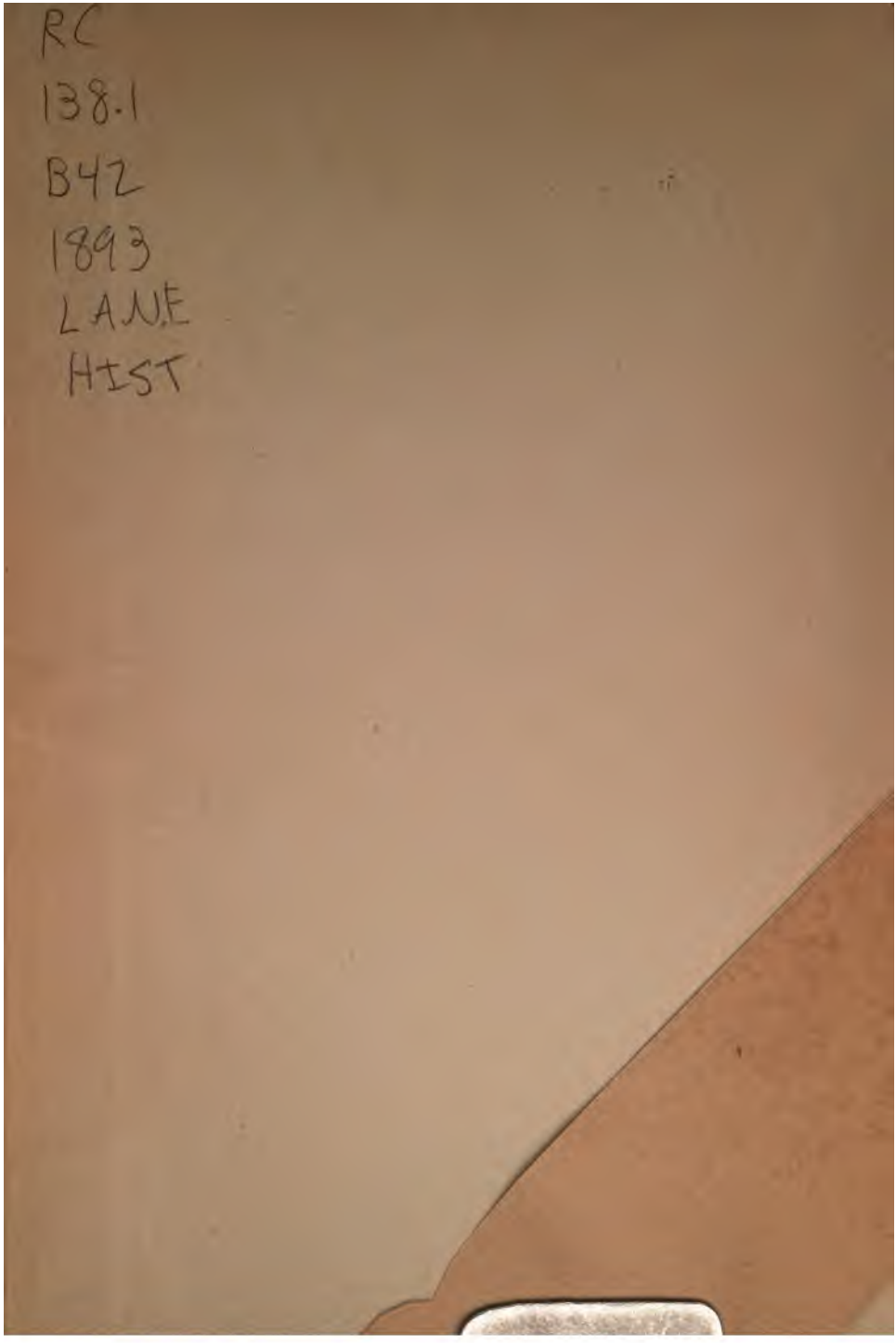
Z.

Zarnikow 34 (Scharlachangina).
Zimmer 151 (Diphtherie-Immunisirung).

Gedruckt bei Julius Sittenfeld in Berlin W.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.

APR -2 1957

RC
138.1
B42
1893
LANE
HIST